ZUR ZENTRALEN WIRKUNG VON BETA-BLOCKERN:

Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-EEG

Vitus IRRGANG

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Hippius

Zur zentralen Wirkung von Beta-Blockern: Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-EEG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Vitus Irrgang
aus
Chamerau/Opf.
1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546806_0009

GLIEDERUNG

		Seite
1.	Einleitung: Wirkung von ß-Blockern auf zentrale Rezeptoren	1
1.1.	Tierexperimentelle Befunde	1
1.1.1.	Anwesenheit von ß-Rezeptoren im ZNS	1
1.1.2.	Gehalt des Gehirns an Katecholaminen nach ß-Blockergabe	3
1.1.3.	ß-Blocker als Antagonisten zur zentralen Serotoninwirkung	5
1.1.4.	Sonstige zentralnervöse Wirkungen der ß-Blocker im Tierversuch	6
1.1.5.	Mögliche direkte ZNS-Komponente im antihypertensiven Wirkungsmechanismus	7
1.2.	Zentralnervöse Wirkungen von ß-Blockern beim Menschen	8
1.2.1.	Klinischer Gebrauch	8
1.2.1.1.	Einsatz als Anxiolytika	8
1.2.1.2.	Therapieversuche bei Alkohol- und Drogenabhängigkeit	10
1.2.1.3.	Therapieversuche bei Psychosen	11
1.2.1.4.	Psychotrope Nebenwirkungen der ß-Blockerbehandlung	13
1.2.2.	Physiologische Wirkungen	14
1.2.2.1.	Schlaf	14
1.2.2.2.	Psychometrische Teste	16
1.2.2.3.	EEG-Veränderungen	17
1.2.2.3.1.	Analyse nach "contingant negative variation" und nach "normalized slope descriptors"	17
1.2.2.3.2.	Spektralanalyse nach Leistungsspektren	19
1.3.	Fragestellung	

2.	Experimenteller Teil	24
2.1.	Versuchsaufbau und Methoden	24
2.2.	Ergebnisse	28
2.2.1.	Pharmakokinetik	28
2.2.2.	Kardiovaskuläre Funktion	28
2.2.3.	Allgemeine Aspekte der EEGs und der Leistungsspektren	29
2.2.4.	Quantitative Auswertung der EEG-Spektralparameter	31
2.2.4.1.	Einfluß der verschiedenen Dosierungen	31
2.2.4.2.	Unterschiede bei der EEG-Ableitung abends und morgens	32
2.2.4.3.	Veränderungen der Spektralparameter unter Sotalol gegenüber Placebo	33
3.	Diskussion	37
3.1.	Kritische Würdigung der einzelnen Ergebnisse	37
3.1.1.	Kardiovaskuläre Funktionen	37
3.1.2.	Pharmakokinetik	38
3.1.3.	EEG-Leistungsspektren	40
3.1.4.	Einfluß der verschiedenen Dosierungen	43
3.1.5.	Unterschiede in den EEG-Ableitungen abends und morgens	44
3.1.6.	Veränderungen der Leistungsspektren unter Sotalol	45
3.2.	Die zentrale Wirkung von Sotalol	46
4.	Zusammenfassung	

Anhang: Tabellen
Abbildungen
Literaturverzeichnis

1. WIRKUNG VON ß-BLOCKERN AUF ZENTRALE REZEPTOREN

1.1. TIEREXPERIMENTELLE BEFUNDE

1.1.1. ANWESENHEIT VON ß-REZEPTOREN IM ZNS

Der Wirkungsmechanismus verschiedenartiger Psychopharmaka wird auf ihre Einwirkung an den zentralen Synapsen und an den dort lokalisierten Rezeptoren der unterschiedlichen Transmittersubstanzen sowie auf die Beeinflussung des Stoffwechsels der biogenen Amine im Gehirn bezogen. Wenn es eine direkte Wirkung von ß-Rezeptoren auf das ZNS gibt, sollte sie über zentrale ß-Rezeptoren gehen.

In den letzten Jahren wurde die Anwesenheit von Alpa- und Beta-Adrenorezeptoren im ZNS postuliert. Der erste biochemische Beweis von ß-Adrenorezeptoren im Gehirn gelang Kakiuchi und Rall 1968. Sie zeigten, daß eine Adenylcyclase aus dem Kaninchenkleinhirn, die durch Isoprenalin stimuliert werden konnte, vermehrt cyclisches AMP produzierte, und daß sie durch den ersten bekannten ß-Blocker Dichloroisoprenalin blockiert werden konnte (37). Chasin et al. wiesen 1971 ebenso Alpha-Rezeptoren im Meerschweinchenhirn nach, die nicht durch ß-Blocker inhibiert werden konnten (12). Die Rangordnung der Affinität zu ß-Rezeptoren

ist Isoprenalin - Adrenalin - Noradrenalin. Diese Reihenfolge für ß-Agonisten konnte auch an ß-Rezeptoren im Säugetiergehirn gezeigt werden (11). Außerdem ließen sich stereospezifisch reversible Bindungen von radioaktiv markierten ß-Blockern im Gehirn nachweisen (11,61,1). Mit dieser Methode fand man ß-Rezeptoren im limbischen System, den extrapyramidalen Regionen, dem Hypothalamus, der Medualla oblongata, dem Kleinhirn und in der Zirbeldrüse.
In letzterer variiert die Anzahl der ß-Rezeptoren mit dem täglichen Hell-Dunkel-Rhythmus (38). Margules berichtete 1971, daß über Alpha- und Beta-Rezeptoren im Amygdala bestimmte Verhaltensweisen antagonistisch zu beeinflussen sind (56). Mikroinjektionstechniken deuten auf ß-adrenerge Bahnen im Hypothalamus hin, die an der Kontrolle von Blutdruck und Eßverhalten beteiligt sind (52,65), Außerdem wurden mit dieser empfindlichen Technik auch inhibitorische ß-Rezeptoren im Cortex gefunden (80,7).

1.1.2. GEHALT DES GEHIRNS AN KATECHOLAMINEN NACH ß-BLOCKER-GABE

Eine Wirkung an den Rezeptoren kann man nachweisen über den Gehalt des Gehirns an Katecholaminen vor und nach ß-Blocker-Gabe. Dies erklärt sich daraus, daß präsynaptische Adrenorezeptoren die Menge der in den synaptischen Spalt ausgeschütteten Katecholamine kontrollieren.

Widersprüchliche Befunde zeigten sich, wenn der Gehalt verschiedener Gehirnareale an biogenen Aminen nach Gabe eines ß-Blockers untersucht wurde.

Intraperitoneal gegebenes Alprenolol, d-Alprenolol und Pindolol vermindern im Mäusegehirn den Acetylcholinspiegel, während Nifenalol und l-Nifenalol einen erhöhten Spiegel verursachten (31). Klinge und Aro (1971) fanden, daß nach 7-tägiger Behandlung mit Propranolol, Alprenolol und Oxprenolol im Rattengehirn der Noradrenalinspiegel erhöht, der Adrenalinspiegel erniedrigt und der Dopaminspiegel unverändert war (42). Andererseits fanden Laverty und Taylor (1968) keine wesentliche Veränderung im zentralen Katecholamin- oder Indolaminspiegel nach Gabe von Propranolol (50) und Ksiazek und Kleiniok (1974) fanden nach i.v. Gabe von Propranolol auch keine Änderung der Serotonin- oder Noradrenalinspiegel in verschiedenen Gehirnteilen (46).

Diese Diskrepanzen können dadurch entstanden sein, daß es noch keine einheitliche Theorie über die neurophysiologischen Wirkungen dieser Pharmaka gibt und daß die ß-Blocker nicht einheitlich in ihrer Wirkung sind. Es gibt Substanzen, die neben der ß-blockierenden Wirkung noch eine "intrinsic" sympathicomimetische Restaktivität haben, solche, die eine membranstabilisierende Wirkung haben, solche, die die Blut-Hirn-Schranke gut passieren und solche, die das weniger gut können. Außerdem hat z. B. Propranolol die Fähigkeit, die Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase und der Dopamin-ß-Hydroxylase und der Mono-Amino-Oxydase zu beeinflussen.

1.1.3. BETA-BLOCKER ALS ANTAGONIST ZUR ZENTRALEN SEROTONIN-WIRKUNG

Eine der zentralen Wirkungen der ß-Blocker ist die Wirkung auf die Serotoninrezeptoren im Gehirn. Sie scheinen in der Lage zu sein, spezifische Verhaltensweisen, die durch Serotonin hervorgerufen werden, zu antagonisieren. Weinstock et al. (1977) berichten davon, daß Propranolol, Pindolol und Oxprenolol das durch Serotonin hervorgerufene hyperkinetische Syndrom bei Mäusen antagonistisch beeinflussen. Auch verhindern sie den durch Serotonin induzierten Schlaf bei jungen Hühnchen. Bei höheren Dosierungen jedoch verursachen sie selbst den Schlafeintritt oder verstärken die Serotonin-Wirkung (89). Weiterhin konnte auch eine direkte stereospezifische reversible Bindung von verschiedenen ß-Blockern mit Serotonin-Rezeptoren im Rattenhirn gezeigt werden. Auch die nicht-lipophilen Substanzen wie Practolol und Atenolol bewirken dies, wenn auch in höherer Dosierung als die lipophilen Substanzen (58). Sotalol antagonisiert die Erregung von Neuronen im somatosensorischen Kortex der Katze die durch Serotonin und Noradrenalin, aber nicht durch Acetylcholin hervorgerufen worden ist (6).

1.1.4. SONSTIGE ZENTRALNERVÖSE WIRKUNGEN DER ß-BLOCKER IM TIERVERSUCH

Es finden sich im Tierversuch auch Hinweise für andere zentrale Wirkungen. So konnte gezeigt werden, daß Propranolol zentral dämpfend und sedierend (8) antikonvulsiv (52) und muskelrelaxierend (75) wirkt.
Allerdings besitzen nicht alle ß-Blocker und auch nicht in gleichem Maße diese Eigenschaften (59,20). Es wird vermutet, daß diese Wirkungen nicht auf die zentrale ß-Blockade, sondern auf die membranstabilisierende Wirkung vieler ß-Blocker zurückzuführen ist (69).
Neben diesen Untersuchungen, die vor allem auf eine zentral dämpfende Wirkung der ß-Blocker schließen lassen könnten, konnte aber auch nachgewiesen werden, daß Sotalol und Propranolol eine alkoholinduzierte Narkose aufhebt (29,76).

1.1.5. MÖGLICHE DIREKTE ZNS-KOMPONENTE IM ANTIHYPERTENSIVEN WIRKUNGSMECHANISMUS

Das Phänomen der Blutdrucksenkung nach Verabreichung von ß-Blockern ist bis heute trotz vieler experimenteller und klinischer Untersuchungen noch nicht völlig geklärt (10). Ein direkter zentraler Angriffspunkt wurde dabei immer diskutiert, konnte aber nicht bewiesen werden. Die intraventrikuläre Gabe vieler ß-Blocker führte zu einem Blutdruckabfall beim unnarkotisierten Tier (16). Dieser Effekt ist bei Propranolol spezifisch für das l-Isomer und bewirkt eine Reduktion der Sympathicusaktivität (53). Garvey et al. (1975) konnten zeigen, daß Injektionen von Propranolol und Pindolol in verschiedene Hirnregionen (Formatio reticularis, Hypothalamus, Hippocampus, Septum) einen Blutdruckabfall und eine Abnahme der Aktivität des sympathischen Nervensystems bewirkte. Ein derartiger Effekt war dagegen für Sotalol nicht nachzuweisen (24). Da aber Sotalol ebenso wie andere kaum liquorgängige Substanzen den Blutdruck beim Menschen gleichgut senkt, wäre zu erklären, auf welchem Wege dies geschieht.

1.2. ZENTRALNERVÖSE WIRKUNG VON ß-BLOCKERN BEIM MENSCHEN

1.2.1. KLINISCHER GEBRAUCH

1.2.1.1. EINSATZ ALS ANXIOLYTIKA

In der inneren Medizin werden ß-Blocker neben der Behandlung des Hochdrucks vor allem zur Therapie von Angina pectoris und Rhythmusstörungen eingesetzt. Nach Veröffentlichung zahlreicher Arbeiten über mögliche zentrale Wirkungen werden sie auch klinisch mehr und mehr bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt.
Die Anwendung von ß-Blockern als Anxiolytika stammt von den Arbeiten von Granville-Grossmann und Turner 1966 (27); sie zeigten, daß Propranolol wirksamer als Placebo die bei pathologischer Angst auftretenden körperlichen Symptome unterdrückt. Der circulus vitiosus aus sich verstärkender Angst durch die körperlichen Symptome und umgekehrt, scheint durch ß-Blocker durchbrochen werden zu können. Zahlreiche nachfolgende Untersuchungen bestätigten den Wert von ß-Blockern bei der Behandlung der "somatischen" Manifestation der Angst. Obwohl auch die "psychischen" Elemente der Angst auf ß-Blocker ansprechen, überwiegt die Ansicht, daß es sich bei der Beeinflussung der körperlichen Symptome wie Tachykardie, Herzpalpitationen, Schwitzen und gastrointestinale Störungen um periphere Wirkungen handelt (13). Dabei diskutiert man, ob es sich hierbei um die Blockade peripherer

ß-Rezeptoren handelt, die bei akuten emotionalen Extremzuständen exzessiv erregt werden oder ob die peripheren Effekte im Hirn indirekte Veränderungen der neuronalen Aktivität bewirken, die sich in psychischen, somatischen und Verhaltenssymptomen äußert.

1.2.1.2. THERAPIEVERSUCH BEI ALKOHOL- UND DROGENABHÄNGIGKEIT

Eine direkte Interaktion zwischen Alkohol und ß-Blockern im Gehirn ließ sich trotz der oben erwähnten Tierexperimente, die in diese Richtung deuten, beim Menschen nicht beweisen. Eine günstige Wirkung ließ sich allenfalls auf Alkohol-Entzugssymptome nachweisen, auch wenn die Ergebnisse unterschiedlich ausfielen (36,59). Zudem ist auch hier eine periphere Wirkung der ß-Blocker auf die Besserung der Entzugssymptome denkbar. Die gleichen Schlüsse dürften sich auch auf die Therapie der Opiatabhängigkeit beziehen, doch ist die Vorläufigkeit dieser Ergebnisse angesichts der sehr kleinen Zahl von Untersuchungen zu betonen (59).

1.2.1.3. THERAPIEVERSUCHE BEI PSYCHOSEN

Einige offene unkontrollierte Studien lassen einen günstigen Effekt von ß-Blockern in hoher Dosierung bei verschiedenen Psychosen, insbesondere bei Manien vermuten. Einige Patienten zeigten klinisch Besserung innerhalb von Stunden nach Beginn der Therapie und eine komplette symptomatische Remission nach wenigen Tagen. (Volk et al. 1972 (87), Steiner et al. 1973 (78), Rackensperger et al. 1976 (68), Yorkston et al. 1974 (91), v. Zerssen 1976 (93)).
Atsmon et al. 1971 (3) zeigten dabei eine Korrelation zwischen hohen initialen Urin-Katecholamin-Spiegeln und einem guten Ansprechen auf die ß-Blocker-Therapie. Gardos et al. 1973 (23) wiederum fanden keine Wirkung von ß-Blockern auf Psychosen oder nur eine Anxiolyse, was aber möglicherweise durch die relativ zu niedrige Dosierung zu erklären ist. Es bedarf jedoch größerer kontrollierter Doppel-Blind-Studien mit einem sorgfältigem Versuchsaufbau, wobei ß-Blocker mit Placebo und konventionellen antipsychotischen Medikamenten verglichen werden müssen, um gesicherte Ergebnisse vorlegen zu können (36). Obwohl sich diesen Studien methodische Schwierigkeiten in den Weg stellen dürften, wären die Resultate von einem großen theoretischen und auch praktischen Interesse (59).

Die ersten kontrollierten Doppel-Blind-Studien stellten Yorkston et al. 1977 (92) und Emrich et al. 1979 (19) vor:
Yorkston et al. gaben 14 schizophrenen Patienten zu Chlorpromazine 12 Wochen lang Placebo oder Propranolol und beobachteten, daß sich die Gruppe mit Propranolol deutlicher besserte. Emrich et al. untersuchten die antimanische Wirkung hoher Dosen von l-Propranolol sowie dem d-Stereoisomer, das keine ß-blockierende Wirkung aufweist. Es stellte sich ein antimanischer Effekt von Propranolol heraus; die Wirksamkeit von d-Propranolol war etwa halb so groß wie die der Racemat-Form. Die Autoren schlossen daraus, daß die antimanische Wirkung von Propranolol auf einem Mechanismus beruht, der zumindest teilweise von der ß-Rezeptoren-Blockade unabhängig ist.

1.2.1.4. PSYCHOTROPE NEBENWIRKUNGEN DER ß-BLOCKERBEHANDLUNG

Die Verabreichung von ß-Blockern kann bei einigen Patienten zur Beeinträchtigung des psychischen Befindens führen. Es wurden vereinzelt Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, flaues Gefühl im Kopf und Spannung beobachtet, gelegentlich auch Schlafstörungen oder Schläfrigkeit und weiter Dysphorie, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Ob es sich dabei allerdings immer um echte Nebenwirkungen handelt, und nicht etwa um neurotische Symptome oder um negative Plazebo-Wirkungen, ist nicht zu entscheiden. Auch treten Symptome wie Schwäche, Müdigkeit oder Schwindel oft bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auf und können dabei auch als durch die Grundkrankheit bedingt erklärt werden.

Mehrmals wurde über das vorübergehende Auftreten von visuellen, v.a. hypnagogen Halluzinationen berichtet (79,67). Unter der Therapie mit ß-Blockern wurden auch gelegentlich exogene, toxische Psychosen beobachtet (88,33). Obwohl diese - wenngleich nur vereinzelt beschrieben - Effekte nicht peripher erklärbar sind, ist es doch fraglich, ob sie durch eine zentrale ß-Blokkade oder eine andere Wirkkomponente entstanden sind. Ähnliches gilt für die sich widersprechenden Berichte über die Depressions-Rate von Hypertonikern, die mit ß-Blockern behandelt werden (89,21).

1.2.2. PHYSIOLOGISCHE WIRKUNGEN

1.2.2.1. SCHLAF

Insgesamt uneinheitliche Ergebnisse zeigen auch die Arbeiten über den Einfluß von ß-Blokkern auf die neurophysiologischen Parameter. Die Wirkung von Pharmaka auf das ZNS kann mittels des quantitativ analysierten Wach-EEGś, des quantitativ analysierten Schlafs und mittels psychophysiologischer Tests untersucht werden.
Kayed und Godtliebsen 1978 (38) gaben je 4 Versuchspersonen 200 mg Acebutol und 400 mg Metopropol 1 Std. vor dem Schlafengehen 2 Nächte lang nach 3 Placebonächten. Sie konnten keine signifikanten Veränderungen der Schlafparameter zeigen. Dunleavy et al. 1971 (18) fanden keine Veränderungen von 160 mg Propranolol auf den Schlaf von 3 gesunden Versuchspersonen innerhalb 7 konsekutiver Nächte nach 4 Placebonächten und keine Beeinflussung der Veränderungen, die Dexamphetamin und Imipramin auf den Schlaf ausübt. Andere Autoren wiesen eine schlafverlängernde Wirkung von Propranolol bei Tieren nach (17,51). Koella 1977 (46) schließlich fand eine schlafanstoßende, schlafverlängernde und Wachperioden verkürzende Wirkung der Kombination von l-Tryptophan und l-Oxprenolol auf Katzen. Jede Substanz für sich allein zeigte jedoch keinen Effekt. Rüther et al. (1976) fanden am Menschen eine Vermehrung

des Tiefschlafs durch 1 g l-Tryptophan in Kombination mit Oxprenolol (72).
In der von uns durchgeführten Studie stellte sich keine signifikante Veränderung der Schlafparameter durch Sotalol heraus, aber eine Tendenz ($P < 0,1$) von 960 mg Sotalol die Tiefschlafphasen (Stadium 3 und 4) zu vermehren und die REM-Phasen zu verkürzen. Das Umgekehrte zeigte sich bei 320 mg (5).

1.2.2.2. PSYCHOMETRISCHE TESTS

Verschiedene experimentelle Studien befassen sich mit den Ergebnissen psychophysiologischer Tests unter ß-Blocker-Einfluß. Es werden dabei teilweise unveränderte Resultate gegenüber Placebo (83,49,63,50) und teilweise schlechtere Ergebnisse bei komplexen motorischen Antworten auf einen Stimulus (26,9) berichtet. Als mögliche Erklärung für die letzteren Befunde wird eine Einwirkung der ß-Blocker auf den Skelettmuskel diskutiert, da sie nachweislich bei essentiellem, medikamentös induziertem, und senilem Tremor wirksam sind (84). In unserer Studie zeigt sich ein dosisabhängiger Effekt von Sotalol auf die psychophysiologischen Tests: Unter 320 mg besserten sich die Leistungen der Probanden, während 960 mg zu einer Verschlechterung führten (5).

1.2.2.3. EEG - VERÄNDERUNGEN

1.2.2.3.1. ANALYSE NACH "CONTINGANT NEGATIVE VARIATION" UND "NORMALIZED SLOPE DESCRIPTORS"

Eine empfindliche Methode zum Nachweis einer Pharmakowirkung auf das ZNS stellt die quantitative Analyse des Wach-EEGś dar. Die verschiedenen Aufnahmeverfahren stellen das Ruhe-EEG (R-EEG) und das vigilanzkontrollierte EEG (V-EEG) dar. Beim R-EEG wird das EEG bei geschlossenen Augen der Vpn und frei flottierender Vigilanz aufgezeichnet. Beim V-EEG antworten die Vpn auf randomiersierte Stimuli - meist akustische Sinnesreize - während der EEG-Aufzeichnung, damit die Vigilanz auf einem annähernd gleichen Niveau gehalten wird.
Für die weitere computertechnische EEG-Analyse stehen mehrere Techniken zur Verfügung: Intervallanalyse, Spektralanalyse, Contingant Negative Variation (CNV), Normalized Slope Descriptors (NSD oder Hjorth-Parameter) u.a.
Kayed und Godtlibsen (1977) verwendeten die NSD-Parameter zur Charakterisierung von R-EEG-Veränderungen bei i.v.Gabe von 25 mg Acebutolol an 5 Versuchspersonen von 5 bis 40 Min. nach Applikation. Sie fanden dabei keine signifikanten Veränderungen, abgesehen von einer Zunahme der Müdigkeit von 2 Versuchspersonen 15 bis 30 Min. nach Medikamentengabe, was sich im EEG auch objektivieren ließ (38).

Die CNV stellt ein langsames elektronegatives Potential dar, das zwischen einem Warnsignal und einem Handlungssignal entsteht. Ashton et al. (1976) konnten zeigen, daß diese CNV zwar unter Diazepam und anderen zentraldämpfenden Substanzen wie Flurazepam, Alkohol, Chlorpromazin und Barbituraten einen Amplitudenabfall aufweist, unter 60 mg Propranolol zeigte sich jedoch keine Veränderung (2).

1.2.2.3.2. SPEKTRALANALYSE NACH LEISTUNGS-SPEKTREN

Intensiv befaßten sich besonders Lader und Tyrer 1972 (49) mit den elektroenzephalographischen Veränderungen nach ß-Blocker-Gabe. Sie verwendeten dabei Sotalol (240 mg) und Propranolol (120 mg) und es wurden V-EEG-Veränderungen mit Hilfe der Spektralanalyse bis maximal 3 Std. nach Medikamentenapplikation gemessen. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Veränderungen. Ihr besonderes Augenmerk richteten die Untersucher dabei auf den schnellen ß-Bereich, da Änderungen in diesem Bereich als Kennreichen eines Tranquilizers im V-EEG angesehen werden.
In einer späteren Arbeit (1974) verabreichten dieselben Autoren Propranolol in einem flexiblen Dosisschema über 1 Woche und fanden ebenfalls keine Änderung der V-EEG-Parameter (85).
In einer weiteren Arbeit (1976) bei der auch das evozierte Potential unter Propranolol und Sotalol untersucht wurde, zeigte sich für Sotalol eine Tendenz - wenn auch nicht statisch signifikant - die Latenz des evozierten Potentials zu verlängern, was ein Charakteristikum sedativer Substanzen darstellt (86).
Orzack und Branconnier (1973) fanden im Akutexperiment eine Tendenz, wenn auch nicht signifikant, von

360 mg Propranolol, die Belta- und Beta-Aktivität im V-EEG zu vermehren und Alpha-Aktivität zu vermindern. Die mittlere Frequenz und Amplitude aller Frequenzbänder zusammen gesehen verminderte sich. 720 mg Propranolol dagegen zeigte ähnliche Verhältnisse wie Placebo. Die Autoren erklären die tranquilizerähnliche Wirkung der niederen Dosis und das Fehlen eines Effekts bei der hohen Dosierung mit einem dosisabhängigen Ansprechen der excitatorischen und inhibitorischen Subsysteme der formatio reticularis im Hirnstamm (64).
Eine systematische Arbeit über die Wirkung von ß-Blockern auf das EEG hat Roubicek 1976 veröffentlicht (71). Er untersuchte EEG-Leistungsspektren bis 8 Std. nach oraler Gabe von Propranolol und Pindolol in verschiedener Dosierung. Dabei stellte sich heraus, daß zwar 120 mg Propranolol keine Veränderungen bewirkt, wohl aber 160 mg und auch 5 und 10 mg Pindolol. Es zeigte sich eine signifikante ($P < 0,1$) Vermehrung der Leistung im Delta- und Beta-Bereich bei 5 und 10 mg Pindolol und eine Verminderung im Alpha-Band bei 10 mg Pindolol. 160 mg Propranolol vermehrte nur die Leistung im Beta-Band mit einem zeitlichen Maximum von 8 Std. nach Applikation. Der Abfall der Alpha-Leistung bei 10 mg Pindolol erklärt sich durch eine visuelle Betrachtung des EEGś, die zeigt, daß nach ß-Blocker-Gabe ebenso wie nach 10 mg Diazepam die Alpha-Wellen an Häufigkeit und vor allem an Amplitude abnehmen und daß das Wellenbild insgesamt abge-

flacht erscheint. Auch Floru (1977) fand eine Abflachung der Alpha-Wellen, eine Verlangsamung des Gesamtrhythmuses und ein Verschwinden von Beta-Wellen und "Zwischenfrequenz"-Wellen bei 80% von 50 Alkohol- und Drogenabhängigen während des Entzugs über eine Woche bei einer Gabe von 200 mg Propranolol (22).

1.3. FRAGESTELLUNG

In der Einleitung konnte gezeigt werden, daß es eine zentrale Wirkung von ß-Blockern gibt. Dies gründet sich darauf, daß zentrale ß-Rezeptoren nachgewiesen wurden, an denen im Tierversuch Wirkungen gezeigt werden konnten. Beim Menschen gibt es sowohl im klinischen Einsatz wie auch bei experimentellen Untersuchungen Hinweise für eine mögliche zentrale Wirkung der ß-Blocker, wenngleich sich hier viele uneinheitliche Ergebnisse zeigten.
Zur Klärung der Frage, ob ß-Blocker zentral oder peripher angreifen, kommt elektroencephalographischen Untersuchungen eine zentrale Bedeutung zu. Als allgemeiner Konsens unter den EEG-Forschern kann dabei angesehen werden, daß eine psychotrop wirkende Substanz Veränderungen im computer-analysierten EEG, sein typisches sog. Pharmako-EEG-Profil bewirkt. Es ist dabei auch möglich anhand dieser Pharmako-EEG-Profils eine bestimmte Substanz einer übergeordneten Kategorie, eingeteilt nach psychotropen Wirkungen, also z.B. Neuroleptikum, Anxiolytikum, Antidepressivum oder Psychostimulans anzuordnen (34). Wenn also ß-Blocker direkte zentrale Wirkungen entfalten, und zwar an den zentralen ß-Rezeptoren, so müssen sich dem zufolge auch Ver-

änderungen der Spektralparameter im EEG nachweisen lassen.
Um diese Hypothese zu überprüfen, wählten wir Sotalol, weil dies ein reiner ß-Blocker ohne intrinsic-ß-sympathicomimetische Eigenschaften und ohne membranstabilisierende Wirkungen ist. Wir verabreichten Sotalol in den relativ hohen Dosierungen von 320 mg und 960 mg, um die methodische Schwierigkeit zu umgehen, daß die Dosis unter der Schwelle der zentralen Wirksamkeit liegt. Da Sotalol als hydrophile Substanz die Blutliquorschranke nur in geringer Menge und nur sehr langsam überschreitet, verabreichten wir das Medikament über einen Zeitraum von 4 Tagen konsekutiv.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

1) Hat Sotalol ein Einfluß auf das EEG?
2) Gibt es eine Zeit-Wirkungs-Beziehung?
3) Gibt es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung?
4) Gibt es Hinweise für eine zentrale Kummulation von Sotalol, die in Hinblick auf die geringe Lipophilität der Substanz und des langsamen Ausgleichs zwischen Lipidstrukturen des ZNS und dem Plasma zu erwarten wäre?
5) Gibt es Unterschiede bei der EEG-Registrierung abends und morgens?

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. VERSUCHSAUFBAU UND METHODEN

Die zu der Studie verwendeten Versuchspersonen waren 8 gesunde Männer und 7 gesunde Frauen im Alter von 18 bis 30 Jahren. In einer Voruntersuchung wurden ein weißes und ein rotes Blutbild, ein Urinstatus, ein Ruhe- und ein Belastungs-EKG, ein MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) -Test, ein Wach-EEG, eine körperliche Untersuchung sowie ein freies Interview durch einen Psychiater durchgeführt. Pathologische Ergebnisse in einer dieser Untersuchungen, eine Medikamenteneinnahme innerhalb von 4 Wochen vor der Versuchsdurchführung oder eine zu erwartende Menstruationsblutung während der Versuchstage führten zum Ausschluß aus dem Kreis der Versuchspersonen.
Während der Studie brachen 3 Versuchspersonen (einmal wegen orthostatischer Nebenwirkungen, einmal wegen vagovasaler Synkope bei der Blutabnahme und einmal wegen persönlicher Gründe) den Versuch ab. Die Aufzeichnungen dieser Versuchspersonen wurden ebenso wie 2 weitere, die aus technischen Gründen nicht zu verwerten waren, verworfen, so daß nur 5 weibliche und 5 männliche Versuchspersonen ausgewertet wurden.
Die Studie ging über 11 Tage und Nächte und die Vpn schliefen im Versuchslabor während

der 11 Nächte, wobei polygraphische Schlafuntersuchungen durchgeführt wurden. Um 22.^{00}Uhr erhielten die Probanden jeweils 6 Tabletten mit Wasser und sie wußten ebensowenig wie die Versuchsleiter, wann Placebos und wann Verum gegeben wurde.
An den Tagen 1-5 wurde Placebo gegeben (Placebo-ante-Phase) vom 6. bis zum 9. Tag Verum (Sotalol-Phase) und am 10. und 11. Tag wieder Placebo (Placebo-post-Phase).
Die Aufzeichnungen der beiden ersten Tage wurden verworfen, da wir davon ausgingen, daß die Vpn 2 Tage benötigen, um sich an den Versuchsaufbau zu gewöhnen. Eine Gruppe von 5 Probanden erhielt die Dosis von 320 mg Sotalol-HCl und eine andere Gruppe von ebenfalls 5 Probanden erhielt die Dosis von 960 mg Sotalol-HCl. Männer und Frauen waren in beiden Gruppen gemischt.
Eine Blutprobe wurde 10 und 24 Std. nach Einnahme des Medikaments abgenommen; Sotalol wurde danach im Plasma nach der spektrofluorometrischen Methode von Schnelle und Garrett bestimmt.
Um 23.^{00}Uhr und um 7.^{00}Uhr, d.h. 1 Std. und 9 Std. nach Medikamentengabe, wurden Puls und Blutdruck gemessen und 5 Minuten lang ein EEG aufgezeichnet, während die Versuchspersonen mit geschlossenen Augen entspannt kurz vor bzw. nach dem Schlafen im Bett lagen.

Das Versuchslabor war akustisch weitgehend isoliert und das EEG wurde während der Ableitung von den Versuchsleitern kontrolliert, die die Vpn durch Zuruf aufmunterten, sobald ein Dämmerschlafmuster erschien. Es wurde somit bei wachen Probanden mit frei flottierender Vigilanz ein R-EEG abgeleitet.

Bei der Aufzeichnung wurde eine unipolare Elektrode von der rechten Zentralregion gegen das linke Mastoid verwendet. Die Daten wurden auf einem Bandgerät (Ampex 2200) gespeichert und mit einem BIO-16-AEG-Computer in 20-Sek.-Segmenten spektralanalysiert. Vorher waren durch visuelle Monitorkontrolle Artefakte eliminiert worden. Es erfolgte eine Analyse der 4 Frequenzbereiche ("Bänder") von 0,5 bis 3,75 Hz (Delta-Wellen-Bereich) von 4 bis 7,75 Hz (Theta-Wellen-Bereich) von 8 bis 13.75 Hz (Alpha-Wellen-Bereich) und von 14 bis 32 Hz (Beta-Wellen-Bereich).

Die Computeranalyse erfolgte nach dem "Langzeit-EEG-Analysen Programm" (LEM) des BIO-16-Computers. Das Programm LEM erlaubt die Verfolgung dynamischer Vorgänge im EEG indem die Leistungsspektren eines endlichen, kurzen Zeitabschnitts synoptisch hintereinander aufgezeichnet werden.

Man erhält durch diese Darstellung ein plastisches "Spektralgebirge" dessen Form und Verlauf wichtige Informationen über das analysierte EEG liefert. Ein zweiter wesentlicher Teil

des Programms ist die parallele Aufzeichnung der Beschreibungsparameter "absolute Leistung", "relative Leistung", "dominante Frequenz" und "dominante Amplitude", die aus dem Spektrum abgeleitet werden (28). Vereinfacht ausgedrückt stellt die "absolute Leistung" ein Maß für die gesamte Strommenge, die in einem bestimmten Frequenzbereich gemessen wird, dar. Die absolute Leistung ist ein Rohwert, der von der Leitfähigkeit der Elektroden und der Haut, der Schädelkalottendicke u. a. abhängt. Die relative Leistung bezeichnet das Verhältnis der Strommenge in einem bestimmten Frequenzbereich zur gesamten Strommenge. Die dominante Frequenz stellt den höchsten Gipfel des "Spektralgebirges" innerhalb eines Bandes dar und die maximale Amplitude der dominanten Frequenz heißt dominante Amplitude.
Die Orgnialdaten wurden per Programm um den Faktor 4 verstärkt, um den Faktor 2 geglättet und nach einer Rechteckfensterfunktion der schnellen Fouriertransformation unterzogen.
Für die statistische Weiterverarbeitung der Daten wurde die Varianzanalyse und die lineare Regressionsanalyse verwendet.

2.2. ERGEBNISSE

2.2.1. PHARMAKOKINETIK

Abb. 1 zeigt die Plasmaspiegel der beiden Gruppen mit verschiedener Dosierung (320 und 960 mg). Die Plasmakonzentration fällt auch nach dem Absetzen der Substanz nicht sofort auf Null, sondern es sind messbare Substratkonzentrationen im Plasma auch noch am 10. und 11. Tag nachweisbar, insbesondere bei der hohen Dosierung. Entsprechend der Pharmakokinetik von Sotalol, die Prozessen 1. Ordnung folgt, zeigen sich bei 960 mg etwa 3 mal so hohe Plasmaspiegel wie bei 320 mg.

2.2.2. KARDIOVASKULÄRE FUNKTIONEN

Es gab keine offensichtlichen Unterschiede im Bezug auf den Blutdruck und den Puls zwischen den Gruppen verschiedener Dosierung. Ein leichtes Absinken von Blutdruck und Puls zeigte sich am Morgen, d.h. 9 Std. nach Tabletteneinnahme, gemessen nach dem Aufstehen der Versuchspersonen, die die Nacht im Versuchslabor geschlafen hatten (siehe Abb. 2). Am Abend, d.h. bei der Messung um $23.^{00}$ Uhr, waren keine auffälligen Veränderungen von Blutdruck oder Puls zu erkennen.

2.2.3. ALLGEMEINE ASPEKTE DER EEG-S UND DER LEISTUNGSSPEKTREN

Bei visueller Auswertung der EEGś zeigten sich keine Abnormalitäten oder offensichtliche Veränderungen während des Verlaufs über 11 Tage und damit auch keine Änderung von Placebo gegenüber Sotalol. Eine durch visuelle Auswertung erkennbare Amplitudenverminderung, wie sie von Roubicek sowie von Orzack und Branconnier beschrieben worden war (siehe unter 1.2.2.3.2.), konnten wir nicht finden. Durch visuelle Betrachtung konnte jedes EEG einer bestimmten Vpn zugeordnet werden. Diese Individualität des EEGś blieb während des gesamten Versuchs, also auch unter Sotalol, erhalten.

Dasselbe gilt in ähnlicher Weise für die Leistungsspektren, die, abgesehen von den Veränderungen von Tag zu Tag, einen für jede Versuchsperson charakteristischen Verlauf während der ganzen Studie zeigten.

Ein solches Charakteristikum kann dabei ein Alpha-Spektrum mit einem oder zwei Gipfel (siehe Abb. 3 und 4)mit einem spitzen oder einem breiten Gipfel (siehe Abb. 3 und 5) wie auch mit einem symmetrischen oder einem schiefen Gipfel (siehe Abb. 5 und 6) darstellen.

Manchmal ist auch ein kleiner Gipfel im ß-Bereich um 18 Hz zu erkennen, manchmal fehlt dieser völlig (vgl. Abb. 3 und 4 mit Abb. 5 und 6).

oder das allgemeine Bild des Gesamtspektrums ist mehr glatt oder mehr unregelmäßig (siehe Abb. 5 und 6). Ähnliche Beschreibungen der individuellen Leistungsspektren konnten Creutzfeld et al. 1976 (14) von ihren Vpn geben.

2.2.4. QUANTITATIVE AUSWERTUNG DER EEG-SPEKTRAL-PARAMETER

Die Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Leistungsspektren werden im Folgenden in Tabellen und Abbildungen dargestellt. Zu dieser Auswertung wurde die absolute und relative Leistung, die dominante Frequenz und deren Amplitude in den verschiedenen Frequenzbereichen ("Bänder") so bestimmt, wie unter "Versuchsaufbau und Methoden" beschrieben.

2.2.4.1. EINFLUSS DER VERSCHIEDENEN DOSIERUNGEN

Einen Unterschied zwischen der Gruppe mit 320 mg und der Gruppe mit 960 mg Sotalol konnten wir bei keinem Spektralparameter feststellen. Es stellten sich zwar vor der Medikamentengabe Unterschiede heraus, die bedingt waren durch die interindividuellen Unterschiede im EEG, doch veränderten die verschiedenen Dosierungen die Spektralparameter gleichsinnig, so daß die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen unter Placebo und Verum konstant blieben. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die interindividuellen Unterschiede relativ zur Varianz groß und die Zahl der Versuchspersonen relativ klein waren. Dies erklärt auch die große Standardabweichung, die sich bei den Mittelwertsberechnungen ergab. Der Sachverhalt ist exemplarisch an der relativen Alpha-Leistung in Abb. 7 dargestellt.

2.2.4.2. UNTERSCHIEDE BEI DER EEG-ABLEITUNG ABENDS UND MORGENS

Im Folgenden werden Unterschiede der Spektralparameter zwischen der Registrierung um 23.^{00}Uhr und der um 7.^{00}Uhr dargestellt. Falls solche Unterschiede vorhanden waren, waren sie sowohl unter Placebo- wie auch unter Sotalolgabe konstant gleich nachweisbar.

Im Alpha-Bereich stellte sich heraus, daß die dominante Frequenz signifikant ($P < 0{,}001$) abends höher lag als morgens (siehe Tab. 3).

Im ß-Bereich lagen die absolute Leistung, die relative Leistung und die Amplitude der dominanten Frequenz statistisch auffällig ($P < 0{,}05$) morgens niedriger als abends (siehe Tab. 4).

Eine vermehrte Schläfrigkeit der Versuchspersonen an einem der Registrierungszeitpunkte kann daraus nicht abgeleitet werden, da die beiden Komponenten einer Vigilanzabnahme, nämlich Frequenzerniedrigung im Alpha-Band und Beta-Aktivierung nicht gleichzeitig auftreten, sondern die Abnahme der dominanten Frequenz nur morgens und die Vermehrung der Aktivität im ß-Bereich nur abends. Im Delta- und Theta-Band fanden sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 1 und 2).

2.2.4.3. VERÄNDERUNGEN DER SPEKTRALPARAMETER UNTER SOTALOL GEGENÜBER PLACEBO

Die statistische Auswertung zeigte, daß es im Delta-, Theta- und Beta-Bereich keine signifikanten Veränderungen der Spektralparameter im Verlauf des Versuchs vom 3. bis zum 11. Tag, also auch keine Änderung der Werte unter Sotalol gegenüber Placebo gab (siehe Tab. 1, 2 und 4). Mit Hilfe der Varianzanalyse konnte gezeigt werden, daß aber im Alpha-Bereich außer dem Zufall noch eine andere Variationsursache vorliegt. Mit einer Wahrscheinlichkeit von $P < 0{,}001$ bei der absoluten Leistung und von $P < 0{,}05$ bei der relativen Leistung und der dominanten Amplitude ist dies die Medikamentenwirkung.
Eine Betrachtung der Abb. 8 bis 10 zeigt, daß diese 3 Parameter während des zeitlichen Verlaufs des Versuchs abfallen. Um zu klären, ob es sich dabei um einen Gewöhnungseffekt unabhängig von der Medikamentengabe handelt, wurde eine lineare Regressios- und Korrelationsrechnung durchgeführt. Die Werte wurden dabei nach konsekutiven Meßpunkten angeordnet, d.h. abends, morgens, abends, morgens usw. Dies ist zulässig, da es bei diesen Spektralparametern keinen statistisch auffälligen Unterschied zwischen abends und morgens gibt. Da vor und nach 9 Nächten gemessen wurde, ergaben sich 18 Meßpunkte.

Bei der Errechnung der Korrelations- und Regressioskoeffizienten wurden

1) die ersten 6 Meßpunkte (Placebo ante)
2) Meßpunkt 8 bis 15 (Sotalol)
3) Meßpunkt 1 bis 18 (gesamt)

zusammengefaßt.

Angesichts der Pharmakokinetik von Sotalol im ZNS, das nach 1 Stunde noch fast gar nicht nachweisbar ist, und nach 8 Std. sein Maximum erreicht, das bis 24 Std. konstant bleibt (siehe Abb. 11), wurde der 7. Meßpunkt, i.e. der Meßpunkt 1 Std. nach der ersten Medikamentengabe bei der Regressionsanalyse unter Sotalol weggelassen und dafür der 15. Meßpunkt dazugenommen, der den Meßpunkt 25 Std. nach der letzten Sotalolgabe darstellt.

Die Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsrechnung sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 a

Korrelationskoeffizienten zwischen den Meßpunkten und den Spektralparametern im Alpha-Bereich

	Placebo ante	Sotalol	Gesamt
absolute Leistung	- 0,04	- 0,92	- 0,85
relative Leistung	+ 0,57	- 0,89	- 0,61
dominante Amplitude	+ 0,02	- 0,72	- 0,75

Tabelle 5 b

Regressionsgleichung für die Meßpunkte 8-15 (Sotalol)

absolute Leistung	$\hat{x} = - 0{,}18y + 6{,}74$
relative Leistung	$\hat{x} = - 0{,}6y + 32{,}65$
dominante Amplitude	$\hat{x} = - 0{,}009y + 0{,}75$

Es zeigt sich also, daß die Korrelation der aufeinanderfolgenden Meßpunkte mit der absoluten Leistung, der relativen Leistung und der Amplitude am höchsten unter Sotalol ist, d.h. daß die absolute und die relative Leistung und die Amplitude unter Solalol kontinuierlich abnimmt.

Die Korrelation zwischen den Meßpunkten und Placebo zeigt eine zufällige Verteilung und die Korrelation zwischen allen Meßpunkten und der dabei jeweils gemessenen absoluten und relativen Leistung ist ebenfalls geringer als wenn man nur die Meßpunkte unter denen Sotalol gegeben wurde, beobachtet.

Es wurde für die Meßpunkte 8 - 15 (Sotalolgabe) eine Regressionsgleichung errechnet und in die Abbildungen 8, 9 und 10 eingezeichnet.

Nach Absetzen der Substanz und einer Gabe von Placebo zwei Tage lang danach bleiben die Werte weiter etwa so nierig wie nach der letzten Sotalolgabe.

3. DISKUSSION

3.1. KRITISCHE WÜRDIGUNG DER EINZELNEN ERGEBNISSE

Bei der vorliegenden Studie wurden je einer Gruppe gesunder Probanden 320 mg und 960 mg Sotalol oral verabreicht. Die Dosis von 320 mg stellt eine mittlere Dosierung, wie sie in der Hypertoniebehandlung gegeben wird, dar. Die Dosis von 960 mg dagegen liegt an der oberen Grenze der therapeutischen Empfehlungen bei Hypertonie in der inneren Medizin.

3.1.1. KARDIOVASKULÄRE FUNKTIONEN

Es findet sich bei dieser Arbeit nur eine geringe Beeinflußung von Blutdruck und Puls und dies nur am Morgen der Versuchstage, d. h. 9 Std. nach Tabletteneinnahme. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Dosierungen fand sich nicht, weshalb auch die Werte beider Gruppen zusammengefaßt werden konnten (siehe Abb.2). Insgesamt liegt ein eher hypotones Ausgangsniveau des Blutdrucks bei den Probanden vor, dessen Verstärkung sich unter Sotalol nur morgens zeigt. Es ist anzunehmen, daß beim Gesunden genügend Gegenregulationen vorhanden sind, um ein Absinken des Blutdrucks in kritische Bereiche zu verhindern und daß deswegen auch höhere Dosierungen von Sotalol toleriert wurden.

3.1.2. PHARMAKOKINETIK

Die gemessenen Konzentrationen von Sotalol im Plasma geben Hinweise auf eine konstante Resorption mit geringen individuellen Unterschieden. Die ungefähr 3 mal höheren Plasmaspiegel nach einer 3 mal höheren Dosis zeigen, daß die Resorption einem Prozeß der 1. Ordnung folgt. Dies liegt in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Schnelle 1978 (74). Eine Kummulation von Sotalol im Plasma findet bei einmaliger täglicher Gabe nicht statt und der maximale Plasmaspiegel wird bereits nach der ersten Applikation erreicht (Abb. 1). Das Maximum der Plasmakonzentration wird 2 - 3 Std. nach oraler Gabe gemessen und die Halbwertszeit der Substanz beträgt zwischen 8 und 13 Std. (74,75).
Im Hinblick auf die Frage der zentralen Wirkung von Sotalol ist seine Liquor- bzw. Gehirngängigkeit von entscheidender Wichtigkeit. Sundquist (81) beschreibt 1976 nach einmaliger Gabe von 240 mg Sotalol einen maximalen Liquorspiegel nach 8 Std., der aber nur 11,9% der maximalen Plasmakonzentration erreicht.
Gemäß der schwachen Lipophilität der Substanz ist auch die Elimination von Sotalol aus dem Liquor gering, und die Liquorkonzentration nach 24 Std. ist statistisch nicht verschieden von der nach 8 Std. (Abb.11).

Rinne und Kaitaniemi (1974) fanden ebenfalls nach einmaliger oraler Gabe von 240 mg Sotalol nach 8 Std. Konzentrationen von 0,25 mg/l im Liquor gegenüber 0,9 mg/l im Serum (69). Im Tierexperiment fand Sundquist (1976) nach einer einmaligen oralen Dosis nach 1 und 3 Std. ein Verhältnis von Blut- zu Gehirnkonzentration bei einer Ratte von 32 : 1 bzw. 30 : 1. Bei Propranolol dagegen lag ein Verhältnis von 1 : 20 vor, was für eine schnelle Anreicherung der Substanz im Gehirn spricht (82). Garvey und Ram fanden nach einer chronischen oralen Verabreichung von Sotalol über 14 Tage 15 ug/mg Sotalol im Cortex und 3 ug/mg im limbischen System. Im Plasma lag die Konzentration bei 4 ug/mg (24).

Diese letzten Ergebnisse sprechen für eine Kummulation von Sotalol im Gehirn, möglicherweise im Cortex, nach längerer wiederholter Gabe.

Arbeiten über Liquorkonzentrationen nach längerer Gabe von Sotalol beim Menschen liegen leider nicht vor, sollten aber auch angesichts unserer Ergebnisse Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

3.1.3. EEG-LEISTUNGSSPEKTREN

Eine der ersten Routineanwendungen der Methoden der quantitativen EEG-Analysen war auf dem Gebiet der Human-Psychopharmakologie. Die EEG-Veränderungen unter einer psychotropen Substanz können durch eine Spektralanalyse objektiviert werden, die heute zu den am meisten angewendeten Methoden zählt (57). Es kann dabei ermittelt werden, ob ein Pharmakon überhaupt einen Effekt auf das ZNS entfaltet und falls ja, welches klinische Wirkungsspektrum zu erwarten ist.
Bezüglich der Bedeutung von Persönlichkeitsfaktoren bei der Interpretation von Medikamenteneffekten im Pharmako-EEG schreiben Heinze und Künkel 1979: "Das vergleichsweise klare und geschlossene Bild einer elektroenzephalographischen Klassifikation psychotroper Substanzen gewinnt außerordentlich an Komplexität, wenn das Wirkgefüge von Substanzeffekten, dem momentanen psychischen Zustand des Individuums, topographischer Differenzierung im EEG, Placebo-Reaktivität und spontaner zirkadianer Variabilität des EEGś in Betracht gezogen wird"(31). Bei der Betrachtung pharmakoinduzierter EEG-Veränderungen kommt der Frage nach spontanen Fluktuationen eine ausschlaggebende Bedeutung zu.
Saletu (1976) beobachtete die Stabilität des quantitativ analysierten EEGś einer definierten Popu-

lation von Woche zu Woche und von Monat zu Monat. Er stellte dabei eine erstaunliche intraindividuelle Stabilität fest, d. h. die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen wöchentlichen Aufnahmen wie auch zwischen den monatlichen Aufnahmen (73). Diese Resultate bestätigen frühere Beobachtungen von mehreren Untersuchern, die zumeist auf visueller Beurteilung beruhen. Davis und Davis (15) fanden in einer Reihe von erwachsenen Versuchspersonen keine groben Veränderungen der EEGś über eine 4 Jahres-Periode. Loomis et al. (55) berichteten, daß die Abweichungen in 16 Alphafrequenzbestimmungen über eine 8-Monats-Periode zirka 1 Hz betrug. Jasper und Andrews (35) beobachteten, daß die Variation von EEG-Variablen bei 6 normalen Versuchspersonen während einer 18-monatigen Untersuchsperiode nur 1-2% betrug.
Hawkes und Prescott (29) beschrieben 1979 Veränderungen von weniger als 0,5 Hz der mittleren dominanten Frequenz und keine signifikanten Amplitudenveränderungen über 7 - 12 Tage von 12 gesunden Vpn. Die Autoren bedienten sich der Fourier-Transform-Analyse. Creutzfeld et al. 1976 (14) verwendeten die Spektralanalyse, um Veränderungen der EEG-Leistungsspektren während der Menstruation nachzuweisen. Sie leiteten ein R-EEG zu der jeweils selben Tageszeit über

4 Wochen ab. Die Leistungsspektren aller Vpn zu den selben Versuchstagen wurden zusammengefaßt und miteinander verglichen. Es zeigte sich dabei, daß die Leistungsspektren sich nicht signifikant während des ganzen Beobachtungszeitraums veränderten. Die Autoren schlossen daraus, daß Gewöhnungseffekte, die sich aus aufeinanderfolgenden Versuchstagen ergeben könnten, ausgeschlossen werden können. Lediglich bei Betrachtung der Leistungsspektren der einzelnen Frauen mit spontanem Zyklus zeigte sich, daß während der lutealen Zyklusphase die Leistung im langsamen Alpha-Bereich abnimmt und im schnellen Alpha-Bereich zunimmt, während die Alpha-Spitzenfrequenz eine leichte Beschleunigung (bis +0,1/sek.) erfährt.
Ähnliche Ergebnisse zeigen sich, betrachtet man EEG-Veränderungen nach Placebogabe. Sie sind im allgemeinen unsystematisch und erreichen sehr selten die Signifikanzgrenze (73).

3.1.4. EINFLUSS DER VERSCHIEDENEN DOSIERUNGEN

Normalerweise wäre von einer psychotropen Substanz ein dosisabhängiger Effekt zu erwarten. Eine solche Wirkung war in unserer Arbeit jedoch nicht nachzuweisen. Es wäre jedoch denkbar, daß mit der Dosis von 320 mg bereits alle zentralen ß-Rezeptoren besetzt sind und eine stärkere zentrale ß-blockierende Wirkung auch mit 960 mg nicht mehr zu erwarten ist.
Tyrer betont in seiner Studie über zentrale und periphere Effekte von Sotalol, daß Sotalol möglicherweise zentrale Wirkungen in der akuten Dosierung von 240 mg hat, und daß es unklug wäre, in anderen Studien höhere Dosierungen zu geben, da sonst zentrale von peripheren Effekten nicht differenziert werden könnten (86). Dies könnte auch die Erklärung für die dosisabhängigen Unterschiede bei den psychophysiologischen Testen in unserer Studie darstellen, da periphere Wirkungen auf den Skelettmuskel bei ß-Blockern bekannt sind. So wäre es denkbar, daß die Leistungsverbesserung bei 320 mg durch eine zentrale Anxiolyse ohne wesentliche Beeinflussung des Skelettmuskels entstanden ist, während bei 960 mg trotz gleicher zentraler Anxiolyse das periphere motorische System verändert ist.

3.1.5. UNTERSCHIEDE IN DEN EEG-ABLEITUNGEN ABENDS UND MORGENS

Wir fanden bei dem Vergleich der Spektralparameter morgens und abends, daß beide EEGś ihr typisches tageszeitlich bedingtes Muster zeigten. Eine Aussage über die psychische Befindlichkeit oder die Vigilanz der Vpn kann dabei nicht gemacht werden (vgl. 2.2.4.2.). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen von Künkel et al. 1975, die ebenfalls topographische und zirkadiane Unterschiede in den EEG-Spektralparametern bei gesunden Vpn fanden (48).
Diese Autoren beschrieben auch Spitzenwerte der dominanten Frequenz im Alpha- und Beta-Bereich 8 - 12 Std. nach Nachmittag, d.h. um Mitternacht. Ebenso fanden wir in unserer Arbeit um 23 Uhr höhere dominante Alpha-Frequenzen als um $7.^{00}$ Uhr. Im Beta-Bereich erreichte die dominante Frequenz nicht das Signifikanzniveau.

3.1.6. VERÄNDERUNG DER LEISTUNGSSPEKTREN UNTER SOTALOL

Unsere Arbeit zeigt ein kontinuierliches Abfallen über 4 Tage der absoluten und relativen Alpha-Leistung sowie der Amplitude der dominanten Alpha-Frequenz unter Sotalol. Ein Gewöhnungseffekt unabhängig von der Medikamentengabe konnte durch die lineare Regressions- und Korrelationsrechnung ausgeschlossen werden, außerdem wird ein solcher in der Literatur nicht beschrieben (siehe 3.1.3.).
Der Abfall der absoluten und relativen Leistung dürfte durch den Amplitudenabfall bedingt sein. Eine Verminderung der Alpha-Wellenamplituden nach ß-Blockergabe wurden auch von Roubicek und Floru beschrieben (siehe 1.2.2.3.2.).
Der kontinuierliche Abfall der Spektralparameter ist unserer Ansicht nach durch eine Kummulation von Sotalol im ZNS nach wiederholter Gabe bedingt (siehe 3.1.2.) Das Niedrigbleiben der Werte 2 Tage lang nach Absetzen der Substanz deutet in die gleiche Richtung.

3.2. DIE ZENTRALE WIRKUNG VON SOTALOL

ß-Blocker zeigen sowohl im Tierversuch wie auch bei klinischen und experimentellen Studien am Menschen Wirkungen auf das ZNS. Bisher noch ungeklärt ist die Frage des zentralen Wirkungsmechanismus. Es sind dabei 3 Möglichkeiten denkbar:

1. Über "feedback"-Mechanismen, die durch die Blockade peripherer ß-Rezeptoren in Gang gesetzt werden ("indirekte periphere Wirkung").

2. Durch Inhibition zentraler adrenerger Mechanismen an den ß-Rezeptoren im Gehirn ("direkte spezifische Wirkung").

3. Durch zusätzliche Wirkungen der ß-Blocker im Gehirn, die aber nichts mit der Blockade von ß-Rezeptoren zu tun haben ("direkte unspezifische Wirkung") (42).

Die 3. Hypothese ließ sich durch die Wahl von Sotalol, das einen sogenannten "reinen" ß-Blokker darstellt, weitgehend ausschließen. Zur Entscheidung der Frage: "Zentraler oder peripherer Wirkungsmechanismus?" war die Verwendung des spektralanalysierten EEGś hilfreich, da das EEG das direkteste Äquivalent der Gehirntätigkeit darstellt, und mit der Spektralanalyse feinste Veränderungen festgestellt werden können.

Es erfolgen jedoch auch auf periphere Veränderungen Änderungen der zentralen Vigilanz, die vom EEG erfaßt werden, wie von Koella et al. gezeigt werden konnte (45). Die Annahme einer indirekten peripheren Wirkung von Sotalol würde aber nicht den kontinuierlichen Abfall der Alpha-Leistung über mehrere Tage nach wiederholter Gabe erklären, da Sotalol erwiesenermaßen im Plasma nicht kummuliert und somit bei einer angenommenen peripheren Wirkung auch kein kontinuierlicher Abfall zu erwarten wäre. Der Leistungsabfall läßt nur den Schluß zu, daß sich die Substanz im Gehirn anreichert und dort seine Wirkung enfaltet.
Die letztere Tatsache wäre gleichzeitig eine mögliche Erklärung für den fehlenden EEG-Effekt von Sotalol in der Arbeit von Lader und Tyrer. Sie leiteten nämlich das EEG 3 Std. nach Medikamentengabe ab, also zu einer Zeit, zu der es aufgrund der fehlenden Lipophilität noch zu früh sein dürfte, um signifikante EEG-Veränderungen zu sehen. Neftel gab Berufsmusikern 6 1/2 Std. vor dem Auftritt die ebenfalls hydrophile Substanz Atenolol und sah während des Konzerts ein Ausbleiben der Tachykardie - wohl eine periphere Wirkung - und nach dem Konzert einen abgesunkenen Angstpegel gegenüber der Placebogruppe. Er hält neben der peripheren Wirkung einen zentralen Effekt für denkbar (62). Es läge somit der Schluß nahe, daß hydrophile ß-Blocker wie z.B. Sotalol ihre direkte zentrale Wirkung - im Gegensatz zu ihrer peripheren Wirkung - erst relativ spät entfalten.

Auch der Befund, daß der antihypertensive Effekt von Sotalol mit einer Verzögerung von 1 - 2 Wochen einsetzt (66), könnte darin seine mögliche Erklärung finden. Es würde auch ein Licht auf den antihypertensiven Wirkungsmechanismus der ß-Blocker geworfen, denn somit wäre auch für die kaum liquorgängigen ß-Blocker eine direkte zentrale Wirkung anzunehmen. Über die genauen Liquorkonzentrationen von Sotalol nach wiederholter Gabe liegen leider keine Arbeiten vor; es wäre interessant, welche maximalen Konzentrationen nach welcher Zeit erreicht werden und wann ein "steady state" im Liquor erreicht ist. Dies könnte Gegenstand künftiger Arbeiten sein.
Bisher wurde für die hydrophilen ß-Blocker angenommen, daß sie möglicherweise an zentralen ß-Rezeptoren wirken, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegen. Koella konnte in Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigen, daß es eine Reihe von Orten im Gehirn gibt, wie z. B. die area postrema, die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegen und die Serotonin-Rezeptoren enthalten. Serotonin, eine nicht in das Gehirn eindringende Substanz, bewirkt, peripher gegeben, EEG-Veränderungen (44). Da ß-Blocker die zentrale Serotonin-Wirkung antagonisieren, wäre also ein Mechanismus an den außerhalb der Schranke liegenden Gehirnarealen denkbar. Diese These kann aber für Sotalol nur zum Teil zutreffen, da sie ebenfalls den kontinuierlichen Abfall der Alpha-Leistung nicht erklären kann.

Die Wahrscheinlichkeit einer direkten zentralen Wirkung ist nicht nur für den antihypertensiven Wirkungsmechanismus wichtig, sondern auch von großem theoretischem Interesse für den Einsatz der ß-Blocker als Anxiolytika, Antipsychotika und in anderen neuro-psychiatrischen Anwendungsgebieten. Hierbei ist die Inhomogenität der ß-Blocker zu berücksichtigen, die durch verschiedene physikalisch-chemische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Charakteristika, verschieden starke "intrinsic sympathicomimetic activity" sowie verschieden starke membranstabilisierende Eigenschaften bedingt ist.
Diese Uneinheitlichkeit der ß-Blocker könnte die teilweise sich wiedersprechenden Ergebnisse bei experimentellen und klinischen Arbeiten erklären. In den EEG-Studien gibt es daneben außer den methodischen Schwierigkeiten im Versuchsdesign (siehe 3.1.3.) auch das Problem der Computeranalyse mit verschiedenen Techniken und die Frage, ob ein V-EEG oder ein R-EEG verwendet wurde.
Die Arbeiten von Kayed und Godtlibsen 1977 (38) und Ashton 1976 (2) sind aufgrund der andersgearteten Analysetechniken nicht mit unserer Arbeit zu vergleichen. In der Studie von Tyrer und Lader (1974), als sie Propranolol über 1 Woche in einem flexiblen Dosisschema gaben (85), ist zu berücksichtigen daß Propranolol eine sehr kurze Halbwertszeit (3 Std.) hat. Außerdem ist Propranolol lipophil und eine zentrale Kummulation ist nicht gegeben. Bei EEG-Ableitungen längere Zeit nach wiederholter Gabe ist also kein Effekt zu erwarten.

Beim Akutversuch verwendeten Lader und Tyrer 120 mg Propranolol (49), was angesichts der Ergebnisse von Roubicek (71) möglicherweise zu wenig ist.
Zudem geht aus der Studie von Lader und Tyrer mit einmaliger Gabe von 120 mg Propranolol und 240 mg Sotalol nicht hervor, inwieweit und wie genau die Autoren den Alpha-Bereich untersucht haben.
Bei den Arbeiten, die EEG-Veränderungen nach ß-Blockergabe fanden, zeigt sich als Gemeinsamkeit eine Verminderung der Alpha-Leistung und eine Alpha-Amplitudenabnahme (64,71,22). Genau diese Befunde konnten wir in unserer Arbeit bestätigen. In den bisher bekannten Pharmako-EEG-Profilen von psychotropen Substanzgruppen läßt sich Sotalol nicht einordnen. Bei den sogenannten "Minor-Tranquilizern" ist im R-EEG zwar auch eine Abnahme der Alpha-Aktivität zu verzeichnen, zusätzlich ist aber noch eine Vermehrung der Delta- und Theta-Aktivität, später auch der Beta-Aktivität vorhanden (73). Ein ähnliches Profil, nämlich Zunahme von langsamen und raschen Wellen sowie Abnahme der Alpha-Wellen (73), zeigen die Antidepressiva, unter das sich aber das Pharmakoprofil von Sotalol auch nicht subsumieren läßt.
Es scheint also bei den Profilen der ß-Blocker eine Teilkomponente der Profile anderer Psychopharmaka, v. a. von Anxiolytika vorzuliegen. Dies deckt sich auch mit den klinischen Erfahrungen, die gezeigt haben, daß ß-Blocker eine andersgeartete anxiolytische Potenz als die klassischen Anxiolytika haben. Bei ß-Blockern fehlt die sedative Komponente, die die Tranquilizer beinhalten.

Eine Aussage über den Wirkungsort im Gehirn (z. B. Hirnstamm oder Hirnrinde) läßt sich, bedingt durch den Versuchsaufbau, in unserer Studie nicht treffen. Dies könnte jedoch Gegenstand zukünftiger Arbeiten mit polygraphischen EEG-Ableitungen über allen Gehirnarealen sein.

Es bleibt letztlich die Frage, warum in unserer Studie sich der direkte zentrale Effekt nur in den EEG-Leistungsspektren und nicht in den Schlafuntersuchungen und bei den psychophysiologischen Testen zeigt. Unserer Ansicht nach ist es denkbar, daß die EEG-Spektralanalyse ein sensibleres Instrument zur Entdeckung eines pharmakon-induzierten Effekts auf das ZNS darstellt, insbesondere wenn dieser nur sehr subtil ist, wie eben bei dem ß-Blocker Sotalol.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von ß-Rezeptorenblockern auf das ZNS ist umstritten. Ihr antihypertensiver Wirkungsmechanismus, ihr Angriffspunkt bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen, wie auch die Entstehung von psychotropen Nebenwirkungen bei internistischer Behandlung sind nicht völlig geklärt. Trotz des Nachweises zentraler ß-Rezeptoren ist es unklar, ob ß-Blocker an diesen wirken oder ob ihre Wirkungen Folge einer peripheren ß-Rezeptorenblockade darstellen. Die bisher durchgeführten physiologischen Untersuchungen über die Beeinflussung von Schlaf, psychometrischen Testergebnissen und EEG durch ß-Blocker zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Zur Klärung der Frage ob eine zentrale oder periphere Wirkung vorliegt, gingen wir davon aus, daß zentral wirksame Substanzen Veränderungen im computeranalysierten EEG, ihr sogenanntes Pharmako-EEG, erzeugt. Wenn also ß-Blocker direkte zentrale Wirkungen entfalten, müssen sich auch Veränderungen der EEG-Leistungsspektren nachweisen lassen.

Wir gaben den hydrophilen ß-Blocker Sotalol 10 gesunden Versuchspersonen konsekutiv über 4 Tage. Zu Kontrollzwecken wurde 3 Tage vorher und 2 Tage nachher Placebo verabreicht. Wir leiteten jeweils 5 Min. morgens und abends ein Ruhe-Elektroencephalogramm (R-EEG) ab und gaben je 5 Vpn 320 mg und 960 mg Sotalol oral.

Die Daten wurden der Sprektralanalyse durch den Computer BIO 16 nach dem Programm LEM unterworfen und danach per Varianzanalyse und Regressionsrechnung weiterverarbeitet. Das Medikament wurde um 22^{00} Uhr verabreicht; nach 1 und 9 Std. wurden Puls sowie Blutdruck gemessen und das EEG abgeleitet, nach 10 und 24 Std. nahmen wir eine Blutprobe. Dabei zeigte sich, daß die Pharmakokinetik von Sotalol im Plasma Prozessen 1. Ordnung folgt, bei 960 mg fanden sich 3 x so hohe Plasmaspiegel wie bei 320 mg. Bei einer hypotonen und bradykarden Ausgangslage von Blutdruck und Puls veränderten sich beide Parameter kaum, lediglich morgens fielen sie leicht ab. Unabhängig davon, ob Sotalol oder Placebo gegeben wurde, lag die dominante Alpha-Frequenz, die absolute und relative Beta-Leistung sowie die dominante Beta-Amplitude abends höher als morgens. Unter Sotalol fielen gegenüber Placebo ante die absolute und relative Alpha-Leistung sowie die dominante Alpha-Amplitude über 4 Tage kontinuierlich ab; im Delta-, Theta- und Beta-Bereich gab es keine Effekte. Die Spektralparameter wurden durch 320 mg und 960 mg gleich beeinflußt.
Aus diesen Ergebnissen zogen wir die Schlußfolgerungen:
1) Daß Sotalol an den zentralen ß-Rezeptoren wirkt, da spontane EEG-Veränderungen dieser Art in der Literatur nicht beschrieben sind und Sotalol frei von unspezifischen Wirkungen ist.

2) Daß der kontinuierliche Abfall der Alpha-Leistung und der Alpha-Amplitude über 4 Tage nur durch eine zentrale Kummulation der Substanz zu erklären ist, was auch angesichts ihrer geringen Lipophilität und ihrer langsamen Pharmakokinetik im ZNS zu erwarten ist.
3) Daß bei EEG-Untersuchungen mit ß-Blockern ihre jeweils substanzspezifische Pharmakokinetik im ZNS zu berücksichtigen ist, wie eine kritische Würdigung der Literatur über dieses Thema zeigt, und daß sich als Gemeinsamkeit der bisher beschriebenen Befunde eine Verminderung der Alpha-Leistung und der Alpha-Amplitude findet.

Tab. 1 Spektralparameter im Delta-Bereich (die Werte der Gruppen mit 320 mg und 960 mg zusammengefaßt; n = 10)
Nur Mittelwerte

Morgens

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	5,85	5,66	5,56	5,41	5,34	5,00	5,49	5,63	5,92
rel. Leistung	30,8	29,5	32,7	32,1	31,7	33,3	33,6	34,5	36,8
dom. Frequenz	1,30	1,42	1,33	1,19	1,33	1,16	1,25	1,33	1,38
dom. Amplitude	0,97	0,90	0,91	0,92	0,91	0,90	0,91	0,95	0,94

SOTALOL

Abends

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	6,09	6,06	4,92	5,61	5,19	5,44	5,62	5,94	5,57
rel. Leistung	33,5	31,9	30,0	31,0	29,7	33,3	33,1	35,3	33,2
dom. Frequenz	1,44	1,45	1,52	1,19	1,59	1,29	1,22	1,34	1,52
dom. Amplitude	0,97	0,97	0,87	0,94	0,89	0,92	0,93	0,95	0,94

Tab. 2 Spektralparameter im Theta-Bereich (die Gruppen mit 320 mg und 960 mg zusammengefaßt; n = 10)
Nur Mittelwerte

Morgens

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	3,87	3,73	3,59	3,25	3,58	2,89	3,10	3,30	3,52
rel. Leistung	17,7	18,1	18,7	16,8	17,0	17,7	17,8	18,8	20,2
dom. Frequenz	6,11	6,04	5,99	6,16	6,04	6,12	5,83	5,91	5,81
dom. Amplitude	0,61	0,59	0,59	0,56	0,55	0,50	0,55	0,57	0,59

SOTALOL

Abends

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	3,86	3,58	3,13	3,23	3,29	3,22	3,27	3,37	3,02
rel. Leistung	17,9	17,0	17,3	16,7	17,9	18,1	17,9	18,9	17,8
dom. Frequenz	5,76	5,77	5,85	5,67	5,55	5,74	5,71	5,54	5,64
dom. Amplitude	0,59	0,59	0,54	0,54	0,52	0,54	0,56	0,58	0,58

Tab. 3 Spektralparameter im Alpha-Bereich (die Gruppen mit 320 mg und 960 mg zusammengefaßt; n = 10)
Nur Mittelwerte

Morgens

ersuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
bs. Leistung	6,06	6,06	4,95	5,49	4,98	4,38	4,43	4,41	3,96
el. Leistung	29,0	30,5	27,7	28,3	26,5	25,9	25,5	25,4	22,3
om. Frequenz	10,00	9,80	9,75	10,04	9,79	9,64	9,76	9,64	9,48
om. Amplitude	0,78	0,83	0,74	0,71	0,66	0,65	0,62	0,67	0,60

SOTALOL

Abends

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	4,82	5,57	5,53	5,19	5,21	4,46	4,58	4,10	4,1o
rel. Leistung	22,9	26,9	29,6	26,1	27,0	25,2	25,1	22,7	24,1
dom. Frequenz	10,00	10,55	10,55	10,69	10,53	10,35	10,30	10,12	10,49
dom. Amplitude	0,64	0,77	0,74	0,69	0,63	0,66	0,66	0,61	0,58

Tab. 4 Spektralparameter im Beta-Bereich (die Gruppen mit 320 mg und 960 mg zusammengefaßt; n = 10)
Nur Mittelwerte

Morgens

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	3,30	3,16	2,50	2,99	3,27	2,52	2,79	2,38	2,25
rel. Leistung	15,7	14,7	13,8	16,3	17,4	13,9	15,7	13,5	13,6
dom. Frequenz	17,9	19,0	17,4	18,3	18,o	19,6	19,5	18,5	17,o
dom. Amplitude	0,19	0,20	0,16	0,17	0,19	0,14	0,17	0,14	0,13

SOTALOL

Abends

Versuchstag	3	4	5	6	7	8	9	10	11
abs. Leistung	3,78	3,59	2,98	3,60	3,59	2,94	2,94	2,82	2,68
rel. Leistung	19,2	17,3	16,1	19,5	19,0	16,1	16,6	17,1	20,2
dom. Frequenz	18,7	18,2	17,5	20,2	18,1	18,1	18,7	19,1	18,9
dom. Amplitude	0,21	0,22	0,18	0,20	0,21	0,17	0,18	0,16	0,17

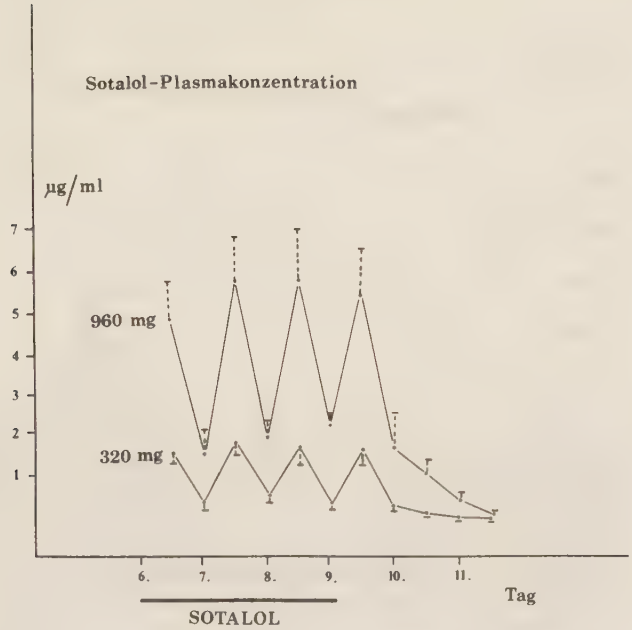

Abb. 1: Plasmaspiegel von Sotalol 10 und 24 Std. nach Einnahme von 320 und 960 mg Sotalol vom 6. bis 9. Versuchstag. Vom 1. bis 5. und 10. bis 11. Tag wurde Placebo gegeben. N=6 (gesunde Probanden) in jeder Gruppe. Es werden Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

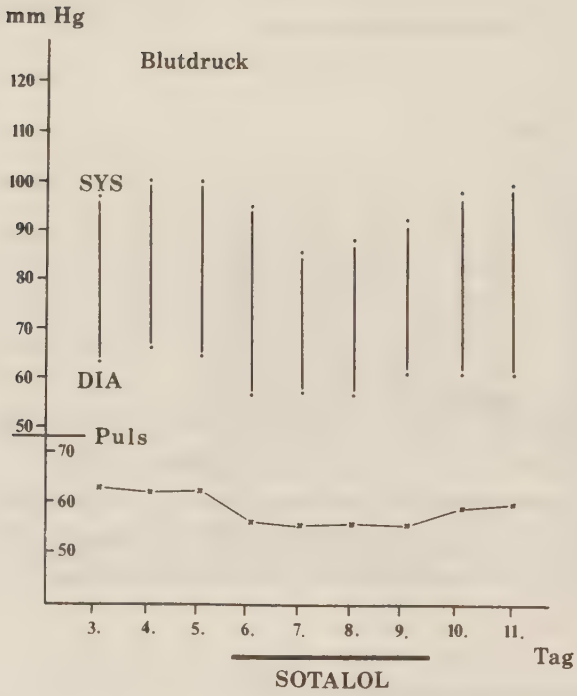

Abb. 2: Wirkung von Sotalol auf Blutdruck und Herzfrequenz (zusammengefaßte Werte mit unterschiedlicher Dosierung. N=12) um 7.^{00}Uhr morgens nach dem Aufwachen, d. i. 9 Std. nach Einnahme von Sotalol (Mittelwertskurve).

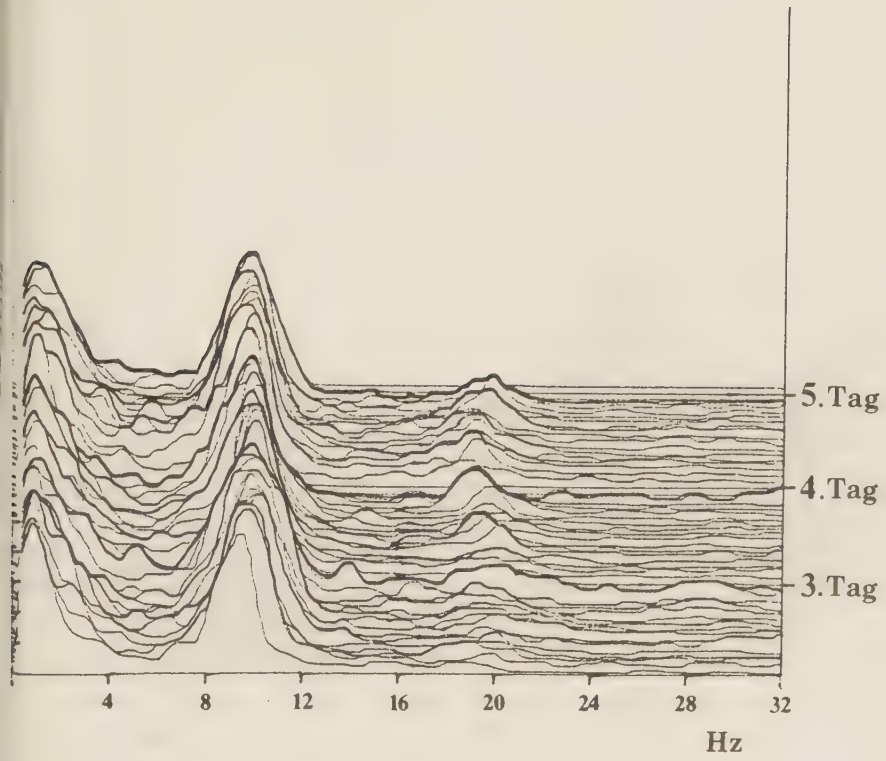

Abb. 3: Graphische Ausgabe des Leistungsspektrums von Versuchsperson 8 (abends) durch den Biosignalprozessor BIO 16. Jede Linie bedeutet eine Analysenzeit von 20 sec. Ordinate: Zeit in 20 sec.-Abschnitten von unten nach oben konsekutiv (vom 3. bis 5. Tag je eine EEG-Aufzeichnung über 5 Min.) Abszisse: Frequenzbereich in 4 Hz-Abschnitten.

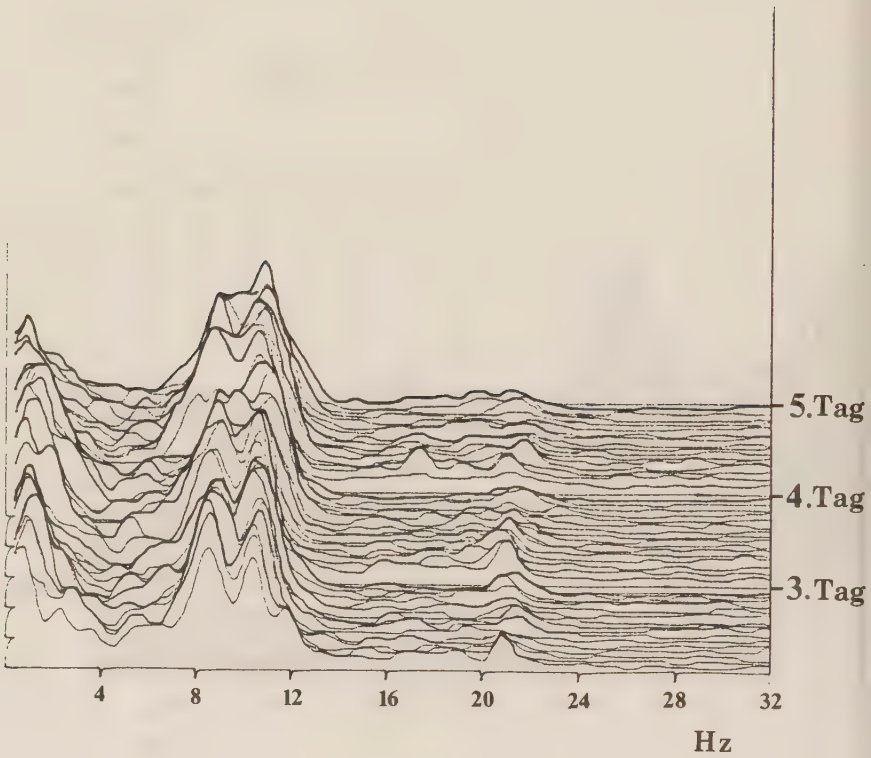

Abb. 4: Versuchsperson 10 (Legende siehe Abb. 3)

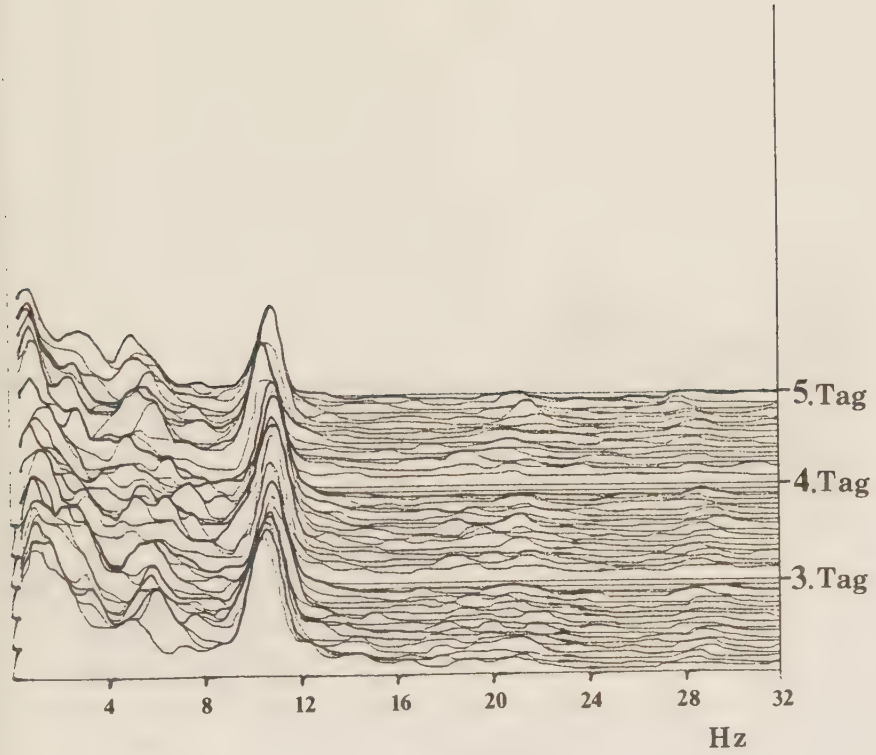

Abb. 5: Versuchsperson 11 (Legende siehe Abb. 3)

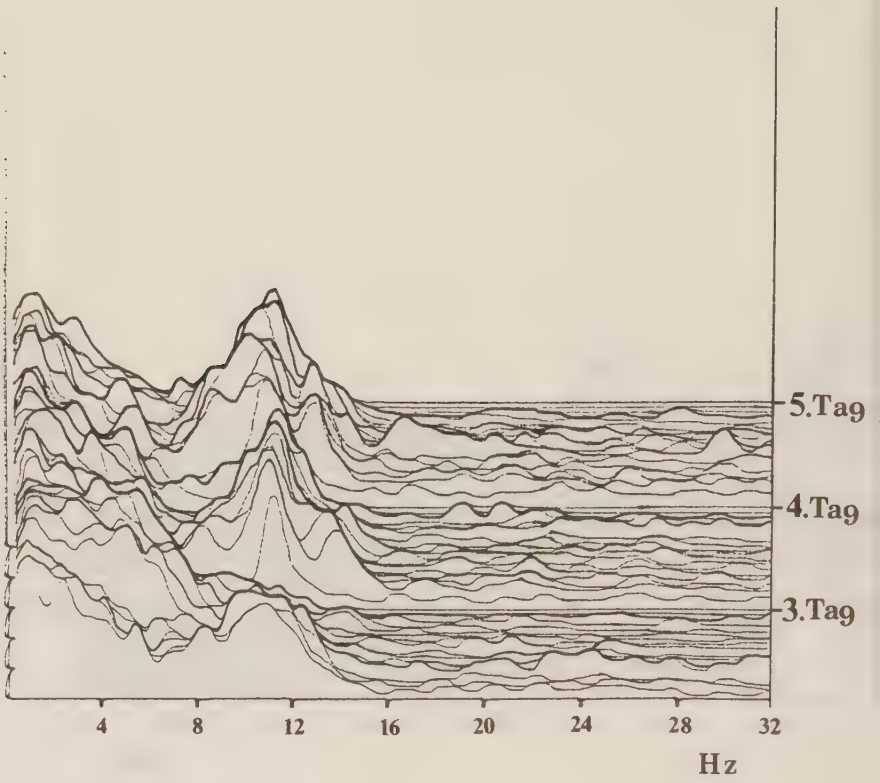

Abb. 6: Versuchsperson 3 (Legende siehe Abb. 3)

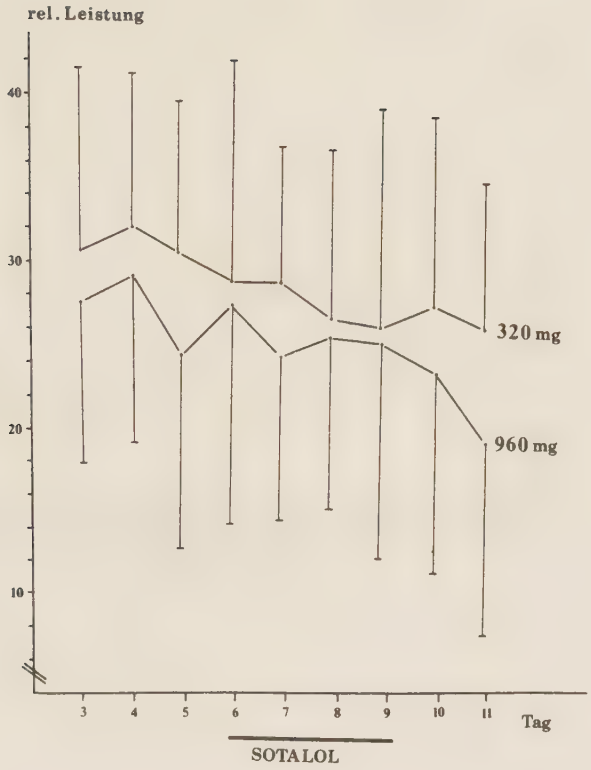

Abb. 7: Unterschied zwischen der Gruppe mit 320 und 960 mg Sotalol in der relativen Alpha-Leistung morgens (N=5). Es werden Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied.

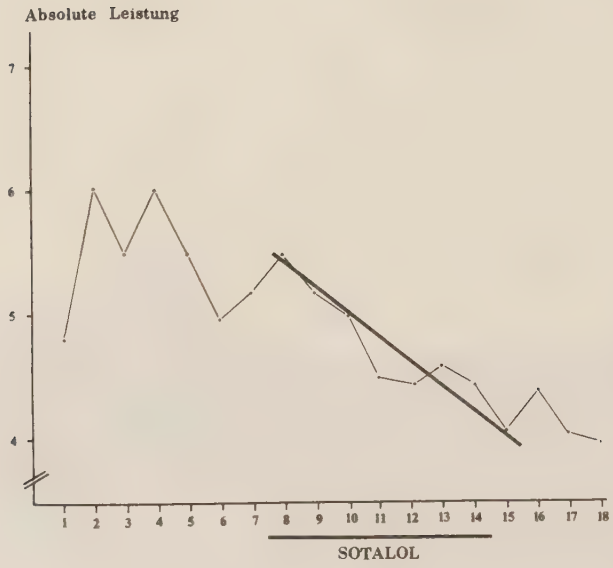

Abb. 8: Absolute Alpha-Leistung angeordnet nach 18 Meßpunkten (an 9 Tagen jeweils abends und morgens). Die Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung wurden zusammengefaßt; N=10. Über die Meßpunkte, an denen Sotalol gegeben wurde ist eine Regressionsgerade eingezeichnet (Mittelwertskurve).

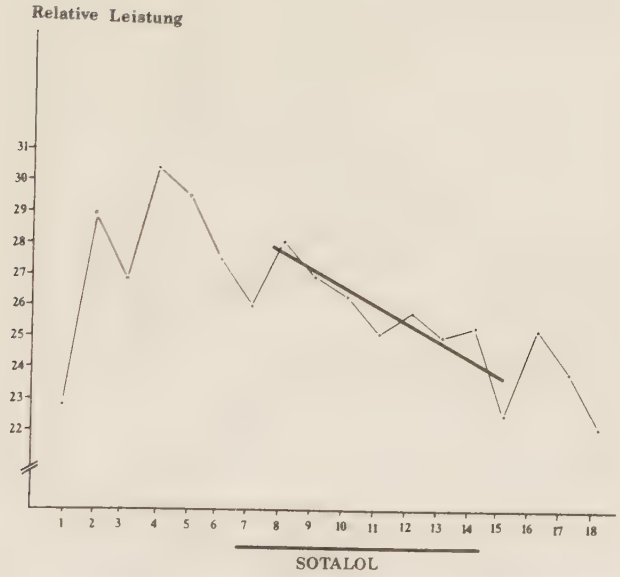

Abb. 9: Relative Alpha-Leistung. Legende siehe Abb. 8

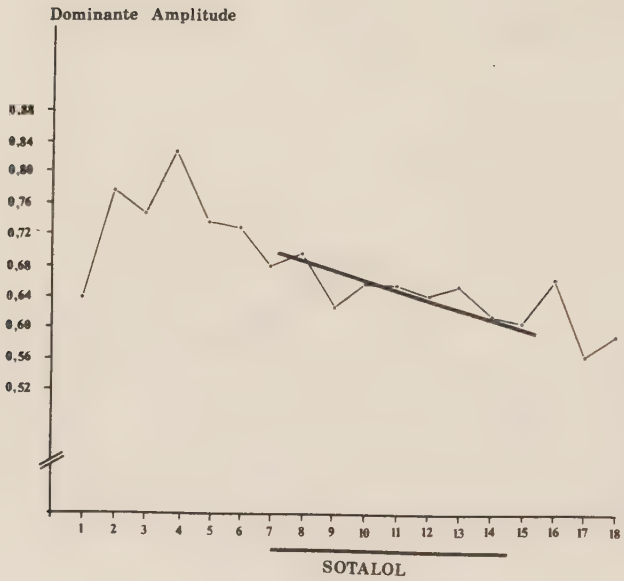

Abb. 10: Dominante Alpha-Amplitude. Legende siehe Abb. 8

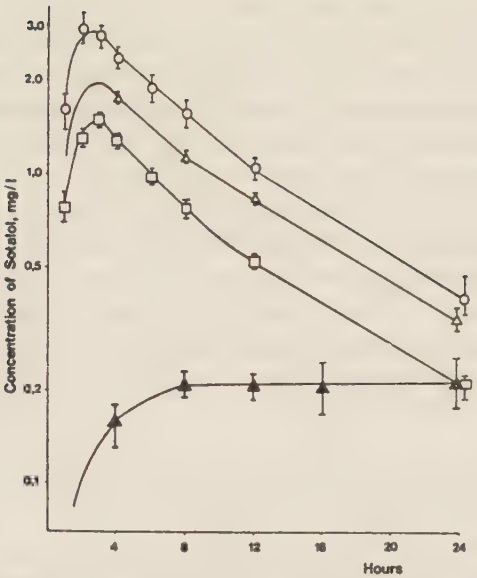

Fig. 1 Plasma and CSF levels of sotalol (mean ± SEM): 160 mg□, 240 mg Δ, 320 mg O, 240 mg ▲ (CSF)

Abb. 11: Plasma- und Liquorkonzentrationen von Sotalol bei einmaliger oraler Gabe von 240 mg nach Sundquist 1976 (81).

LITERATURVERZEICHNIS

1 Alexander, R. W., Davis, J. N., Lefkowitz, R. J.: Direkt identification and characterisation of ß-adrenergic receptors in rat brain. Nature (London) 258, 437-440 (1975).

2 Ashton, H., Millman, J. E., Telford, R., Thomson, J. W.: Comparison of some physiological and psychological effects of propranolol and diazepam in normal subjects. Brit. J. clin. Pharmac. 3, 551-559 (1976).

3 Atsmon, A., Blum, I., Wijsenbeck, H., Maoz, B., Steiner, M., Ziegelmann, G.: The short-term effects of adrenergic-blocking agents in a small group of psychotic patients. Psychiat. Neurol. Neurochir. 74, 251-258 (1971).

4. Atsmon, A., Blum, I., Steiner, M., Latz, A., Wijsenbeck, H.: Further studies with propranolol in psychotic patients. Psychopharmacologia 27, 249-254 (1972).

5 Bender, W., Greil, W., Rüther, E., Schnelle, K.: Effects of the Beta-Adrenoceptor Blocking Agent Sotalol on CNS: Sleep, EEG and Psychophysical Parameters. J. Clin. Pharmacol. 19, 505-512 (1979)

6 Bevan, P., Bradshaw, C. M., Szabadi, E.: Potentiation and Antagonism of neuronal responses to monoamines by methylsergide and sotalol. Br. J. Pharmac. 50, 445 (1974).

7 Bevan, P., C. M., Szabadi, E.:
The pharmacology of adrenergic neuronal responses in the cerebral cortex: evidence for excitatory alpha- and inhibitory beta-receptors Br. J. Pharmac. 59, 635-641 (1977).

8 Brainbridge, J. G., Greenwood, D. T.:
Tranquillizing effects of propranolol demonstrated in rats. Neuropharmacol. 10, 453-458 (1971).

9 Bryan, P. C., Efiong, D. O., Steward-Jones, J., Turner, P.:
Propranolol in test of visual funktion and central nervous activity. Brit. J. clin. Pharmac. 1, 82-84 (1974).

10 Bühler, F. R., Lowski, W., Bolli, P., Bertel, O.:
Das Potential der ß-Blocker in der Hochdruckbehandlung. Der Internist, 19 510-519 (1978).

11 Bylund, D. B., Snyder, S. H.:
ß-adrenergic receptor binding in membrane preparations from mamalian brain. Molecular Pharmacology 12, 568-580 (1976).

12 Chasin, M., Rivkin, I., Mamrak, F., Samaniego, S. G., Hess, S. M.:
Alpha- and beta-adrenergic receptors as mediators of accumulation of cyclic adenosine 3', 5', monophosphate in specific areas of guinea pig brain. Journal of Biological Chemistry 246, 3037-3041 (1971).

13 Conway, J., Greenwood, D. T., Middlemiss, D. N.: Central nervous action of ß-adrenoceptor antagonists. Clinical Science and Molecular Medicine 54, 119-124 (1978).

14 Crentzfeldt, O. D., Arnold, P.-M., Becker, D., Langenstein, S., Tirsch, W., Wilhelm, H., Wuttke, W.:
EEG changes during spontaneous and controlled menstrual cycles and their correlation with psychological performance. Electroenceph. clin. Neurophys. 40, 113-131 (1976).

15 Davis, H., Davis, P.:
Electrical activity of brain: its relation to physiological states and to states of impaired consciousness. Res. Publs. Ass. Res. nerv. ment. Dis. 19, 50 (1939). Zitiert nach Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Basel: Karger, 1976. p. 12.

16 Day, M. D., Roach, A. G.:
ß-adrenergic receptors in the central nervous system of the rat concerned with control of arterial blood pressure and heart rate. Nature New Biology 242, 30-31 (1973).

17 Delbarre, B., Schmitt, H.:
Sedative effects of sympathicomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. Europ. J. Pharmacol. 13, 356-363 (1971).

18 Dunleavy, D. L. Fl, Mac Lean, A. W., Oswald, I.: Debrisoquine. Guanethidine, Propranolol and Human Sleep. Psychopharmacologia 21, 101-110 (1971).

19 Emrich, H. M., Zerssen, D. v., Möller, H.-J., Kissling, W., Cording, C., Schietsch, H. J., Riedel, E.: Action of propranolol in mania: comparison of effects of the d- and l-stereoisomer. Pharmakopsychiat. 12, 295-304 (1979).

20 Estler, C.-J., Ammon, H. P. T.: Absence of central nervous system effects of practolol, a new adrenergic ß-receptor blocking drug. J. Pharm. Pharmac. 21, 554 (1969).

21 Fitzgerald, J. D.: Propranolol-induced depression. Brit. med. J. 2, 372 (1967).

22 Floru, L.: Diskussionsbeitrag. In: P. Kielholz (Ed): Beta-blockers and the central nervous system, p. 158. Ber, Stuttgart, Wien: Huber 1977. p. 158.

23 Gardos, G., Cole, J. O., Volicer, L., Orzack, M. H., Oliff, A. C.: A dose-response study of propranolol in chronic schizophrenics. Curr. Ther. Res. 15, 314-323 (1973).

24 Garvey, H. L., Ram, N.:
Centrally induced hypotensive effekts of ß-adrenergic blocking drugs, European Journal of Pharmacology 33, 283-294 (1975).

25 Garvey, H. L., Ram, N.:
Comparative antihypertensive effects and tussue distribution of ß-blocking durgs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 194, 220-233 (1975).

26 Glaister, D. H., Harrison, M. H., Allnutt, M. F.:
Experimental cardiovascular stress and the influence of oxprenolol. In: Burley, D. M. et al. (Eds.): New perspectives in ß-blockade. Int. Symp., Scanticon, Aarhus 1972 - Horsham, England: CIBA 1973. p. 241.

27 Granville-Grossman, L. L., Turner, P.:
The effect of propranolol on anxiety.
Lancet 1, 788-790 (1966).

28 Günther, H., Starck, D., Wengert, D.:
Der Biosignalprozessor BIO 16, - ein Rechnersystem zur simultanen 12-Kanal-Echtzeitanalyse des EEG im Frequenz- und Zeitbereich.
Hefte z. Datenverarb. AEG-Telefunken (1973).

29 Hawks, C. H., Prescott, R. J.:
EEG variation in healthy subjects. Electroenceph. clin. Neurophys. 34, 197-199 (1973).

30 Hayashida, K., Smith, A. A.:
Reversal by sotalol of the respiratory depression induced in mice by ethanol. J. Pharm. Pharmac. 23, 718-719 (1971).

31 Heinze, H. J., Künkel, H.:
The Significance of Personaly Traits in EEG Evaluation of Drug Effects. Pharmakopsychiat. 12, 155-164 (1979).

32 Herman, Z. S., Kmieciak-Kolada, K., Drybanski, A., Sokola, A., Trzeciak, H., Chrusciel, T. L.:
The influence of alprenolol on the central nervous system of the rat.Psychopharmacologia (Berlin) 21, 66-73 (1971).

33 Hinshelwood, R. D.:
Hallucinations and propranolol. Brit. med. J. 2, 445 (1969).

34 Itil, T. M., Shapiro, Herrmann, W. M., Schulz, W., Morgan, V.:
HZI Systems for Parametrization and Classification of Psychotropic Drugs, Pharmakopsychiat. 12, 4-19 (1979).

35 Jasper, H. H., Andrews, H. L.:
Electroencephalography. III. Normal differentation of occipital and precentral regions in man. Archs. Neurol. Psychiat., Chicago 39, 835-851 (1939). Zitiert nach: Saletu, B.:
Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Basel: Karger, 1976 p. 12.

36 Jefferson, J. W.:
Use of ß-adrenergic blocking drugs in psychiatry. In: Saxena P. R., Prosyth, R. P. (Eds): ß-adrenoceptor blocking agents. North-Holland Publishing Comp. Amsterdam.1976. pp. 239-271.

37 Kakiuchi, S., Rall, T. W.:
The influence of chemical agents on the accumulation of adenosine 3', 5' phosphate in slices of rabbit cerebellum. Molecular Pharmacology 4, 367-378 (1968).

38 Kayed, K., Godtlibsen, O. B.:
Effects of the ß-adrenoceptor antagonists acebutolol and metoprolol on sleep pattern in normal subjects. Europ. J. clin. Pharmacol. 12, 323-326 (1977).

39 Kayed, K., Godtlibsen, O. B.:
Central effects of the ß-adrenergic blocking agent acebutolol. Europ. J. clin. Pharmacol. 12, 327-331 (1977).

40 Kebabian, J. W., Katz, M., Romero, J. A., Axelrod, J.:
Rapid changes in rat pineal ß-adrenergic receptor: Alterations in L-(^{3}H)-propranolol binding and adenylate cyclase. Proceedings of National Academy of Sciences of the USA 72, 3735-3739 (1975).

41 Khanna, N. K., Madan, B. R.:
Effect of ß-adrenoceptor antagonists on Acetylcholine concentration in mouse brain. Ind. J. Med. Res. 61, 1062-1065 (1973).

42 Kielholz, P.:
Beta-blockers and the central nervous system. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1977 p. 9.

43 Klinge, E., Aro, S.:
Effect of ß-adrenergic blocking compounds on tissue catecholamine levels. Europ. J. Pharmacol. 14, 124-129 (1971).

44 Koella, P. W., Czichman, J.:
Mechanism of the EEG-synchronizing action of serotonin. Amer. J. Physiol. 211, 926 (1966).

45 Koella, P. W.:
Central effects of ß-adrenergic blocking agents: mode and mechanisms of action. In: Kielholz, P. (Ed.). A therapeutic approach to the psyche via the ß-adrenergic system. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1977 pp. 11-30.

46 Koella, P. W.:
ß-blockers and sleep. In: Kielholz, P. (Ed.). ß-blockers and the central nervous system. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1977. pp. 174-183.

47 Ksiazek, A., Kleinrok, Z.:
The central action of intraventriculary applicated propranolol in the rat. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 26, 287-295 (1974).

48 Künkel, H., Nachleidt, W., Niethardt, P.:
Circadian variation of physiological and spectral EEG parameters. In: Proceed. XII Internat. Conference, Internat. Society for Chronobiology, Washington, Aug. 10.-13.1975, Milano: II Ponte 1977. pp. 549-560

49 Lader, M. H., Tyrer P. J.:
Central and peripheral effects of propranolol and sotalol in normal human subjects. Brit. J. Pharmacol. 45, 557-560 (1972).

50 Landauer, A. A., Jellet, L. B., Kirk, J.:
Propranolol and skilled human performance. Pharmac. Biochem. Behav. 4, 283-287 (1976).

51 Laverty, R., Taylor, K. M.:
Propranolol uptake into the central nervous system and the effect on rat hehaviour and amine metabolism. J. Pharm. Pharmac. 20, 605-609 (1968).

52 Leibowitz, S. F.:
Hypothalamic ß-adrenergic "saticty" systems antagonise a alpha-adrenergic "hunger" system in the rat. Nature (London) 226, 963-964 (1970).

53 Leszkovszky, G., Tardos, L.:
Some effects of propranolol on the central nervous system. J. Pharm. Pharmac. 17, 518-520 (1965).

54 Lewis, P. J., Häusler, G.:
Reduction in sympathetic nervous activity as a mechanism for hypotensive effect of propranolol. Nature (London) 256, 440-441 (1975).

55 Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G.:
Electrical potentials of the human brain. J. exp. Psychol. 19, 249-279 (1936). Zitiert nach: Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Basel: Karger, 1976. p. 12.

56 Margules, D. L.:
Alpha- and beta-adrenergic receptors in amygdala: Reciprocal inhibitors and facilitators of punished operant behaviour. Europ. J. Pharmacol. 16, 21-26 (1971).

57 Matejcek, M.:
Pharmaco-Electroencephalography: The Value of Quantified EEG in Psychopharmacology. Pharmakopsychiat. 12, 126-136 (1979).

58 Middlemiss, D. N., Blakeborough, L., Leather, S. R.:
Direkt evidence for an interaction of ß-adrenergic blockers with the 5-HT receptor. Nature (London) 267, 289-290 (1977).

59 Modestin, J.:
Betarezeptorenblocker in der Psychiatrie.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 44, 579-596 (1976).

60 Murmann, W., Almirante, L., Saccani-Guelfi, M.:
Central nervous system effects of four ß-adrenergic receptor blocking agents. J. Pharm. Pharmac. 18, 317-318 (1966).

61 Nahorski, S. R.:
Association of high affinity stereospecific binding of ^{3}H-propranolol to cerebral membranes with ß-adrenoreceptors. Nature (London) 259, 488-489 (1976).

62 Neftel, K.:
Vortrag auf dem 20. Internat. Neuropsychiatr. Symposium, Pula/Jugoslawien 3. bis 8.6.1980.

63 Ogle, C. W., Turner, P.:
The effects of oral doses of oxprenolol and of propranolol on CNS function in man.
J. Pharmacol. Clin. (Paris) 1, 256-261 (1974).

64 Orzack, M. H., Branconnier, R.:
CNS effects of propranolol in man. Psychopharmacologia (Berlin) 29, 299-306 (1973).

65 Philippu, A., Kittel, E.:
Presence of ß-adrenoreceptors in the hypothalamus: their importance for the pressor response to hypothalamic stimulation.
Naunyn-Schmiedebergś Archiv für Pharmacologie 297, 219-225 (1977).

66 Prichard, B. N. C., Boakes, A. J.:
The use of sotalol in the treatment of hypertension. In: Snart, G. (Ed.) Advances in Beta-Adrenergic Blocking Therapy-Sotalol. Amsterdam: Excerpta Medica 1974 pp. IV/7-IV/24.

67 Prichard, B. N. C., Gillam, P. M. S.:
Use of propranolol in treatment of hypertension Brit. med. J. 2, 725 (1964).

68 Rackensperger, W., Fritsch, W., Schwarz, D., Stutte, K. H., Zerssen, D. v.:
Wirkung des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol auf Manien. Arch. Psychiat. Nervenkr. 222, 223-243 (1976).

69 Rinne, U. K., Kaitaniemi, P.:
Sotalol in the treatment of essential tremor. In: Snart, G. (Ed.): Advances in Beta-Blocking Therapy-Sotalol. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974. pp. V/56-V/61.

70 Richardson, J. S., Stacey, P. D., Cerauskis, P. W., Musty, R. E.:
Effects of systemic administration of propranolol on the timing behaviour of rats. Arch. int. Pharmacodyn. 197, 66 (1972).

71 Roubicek, J.:
Effect of ß-adrenoceptor blocking drugs on EEG. Brit. J. clin. Pharmac. 3, 661-665 (1976).

72 Rüther, E., Davis, L., Piergies, A.:
Slow wave sleep increase with L-Tryptophan and Beta-Adrenergic Inhibition in normal volunteers. Sleep 1976. 3rd Europ. Congr. Sleep Res., Montpellier 1976. Basel: Karger 1977. pp. 388-391.

73 Saletu, B.:
Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Basel: Karger 1976.

74 Schnelle, K.:
Klinische Pharmakologie einer Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren mit Sotalol (MJ 1999). München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1978.

75 Shanks, R. G., Brown, H. C., Carruthers, S. G., Kelly, J. G.:
Clinical pharmacology of sotalol. In: Snart, G. (Ed.): Advances in Beta-Adrenergic Blocking Therapy-Sotalol. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974. pp. I/23-I/34.

76 Shina, J. N., Srimal, R. C., Jaju, B. P., Bhargava, K. P.:
On central muscle relaxant activity of D. C. I., nethalide and propranolol, Arch. int. Pharmacodyn. 165, 160 (1967).

77 Smith, A., Hayashida, K., Kim, Y.:
Inhibition by propranolol of ethanol-induced narcosis. J. Pharm. Pharmac. 22, 644-645 (1970).

78 Steiner, M., Latz, A., Blum, J., Atsom, A., Wijsenbeek H.:
Propranolol versus chlorpromazine in the treatment of psychoses axxociated eith childbearing. Psychiat. Neurol. Neurochir. 76, 421-426 (1973).

79 Stephen, S. A.:
Unwanted effects of propranolol. Amer. J. Cardiol. 18, 463 (1966).

80 Straugham, D. W., Roberts, M. H. T., Sobiezek, A.:
The effect of noradrenaline on single neurons in the cat verebral cortex. Yougoslaw Physiological Pharmacologal Acta 4, 145-147 (1968).

81 Sundquist, H.:
Circulatory effects of sotalol in relation to concentrations in plasma and liquor. In: Pharmacokinetic and Hypotensive Effect of the Beta-Blocker Sotalol. Academic Dissertation. Turku Univ. Finland 1976.

82 Sundquist, H.:
Tissue concentrations of propranolol, practolol and sotalol in rat. In: loc. cit. 81.

83 Turner, P., Hedges, A.:
An investigation of the central effects of oxprenolol. In: Burley, D. M. et al. (Ed.): New perspectives in ß-Blockade. Int. Symp., Scanticon Aarhus 1972, Horsham, England: CIBA 1973. p. 269.

84 Turner, P.:
Clinical and experimental studies of the central effects of ß-blockade in man. In: Kielholz, P. (Ed.): Beta-blockers and the central nervous system. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1977. pp. 35-38.

85 Tyrer, P. J., Lader, M. H.:
Physiological response to propranolol and diazepam in chronic anxiety. Br. J. clin. Pharmac. 1, 387-390 (1974).

86 Tyrer, P. J.:
Central and peripheral effects of propranolol and sotalol at rest. In: Tyrer, P.: The role of bodily feelings in anxiety. Oxford: University Press 1976. pp. 44-51.

87 Volk, W., Bier, W., Braun, J. P., Grüter, W., Spiegelberg, V.:
Behandlung von erregten Psychosen mit einem ß-Rezeptoren-Blocker (Oxprenolol) in hoher Dosierung. Nervenarzt 43, 491-492 (1972).

88 Voltolina, E. J., Thompson, S. I., Tisne, J.:
Acute organic brain syndrome with propranolol. Clin. Toxicol. 4, 357 (1971).

89 Waal, H. J.:
Propranolol-induced depression. Brit. med. J. 2, 50 (1967).

90 Weinstock, M., Weiss, C., Gitter, S.:
Blockade of 5-hydroxytryptamie receptors in the central nervous system by ß-adrenoceptor antagonists. Neuropharmacology 16, 273-276 (1977).

91 Yorkston, N. J., Zaki, S. A., Malik, M. K. U., Morrison, R. C., Havard, C. W. H.:
Propranolol in the control of schizophrenic symptoms. Brit. Med. J. 4, 633-635 (1974).

92 Yorkston, N. J., Zaki, S. A., Pitcher, D. R., Gruzelier, J. H., Hollander, D., Sergeant, H. G. S.:
Propranolol as an adjunct to the treatment of schizophrenia. Lancet 2, 575-578 (1977).

93 Zerssen, D. v.:
Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of psychoses. A report on 17 cases. In: Carlson, C., Engel, J., Hansson, L. (Eds.): Neuro-psychiatric effects of adrenergic beta-receptor blocking agents. München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1976, pp. 105-114.

L e b e n s l a u f

Name:	Vitus Irrgang
Geburtstag:	11.1.1951
Geburtsort:	Kötzting/Bayer. Wald
Eltern:	Organisationsleiter Vitus Irrgang sen. und Ehefrau Elisabeth, geb. Althammer
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Religion:	röm. kath.
Familienstand:	ledig
Schulbildung:	1957 - 1962 Volksschule Lederdorn
	1962 - 1964 Humanistisches Gymnasium Straubing
	1964 - 1971 Robert - Schuman - Gymnasium Cham mit Abitur im Juni 1971
Studium:	1971 - 1974 Universität Regensburg
	1974 - 1978 Klinikum rechts der Isar (Technische Universität München)
	Oktober 1978 Ärztliche Prüfung
Assistenzarztzeit:	März 1979 bis auf weiteres auf dem Gebiet der inneren Medizin im Bayerwald - Sanatorium Windischbergerdorf/ Cham.